



Linee guida

NEOPLASIE CEREBRALI

Edizione 2018



Coordinatore	Alba Brandes	Oncologia Medica - Azienda USL / Istituto delle Scienze Neurologiche IRCCS – Bologna
Segretario	Enrico Franceschi	Oncologia Medica - Azienda USL / Istituto delle Scienze Neurologiche IRCCS - Bologna
Estensori	Raffaele Agati	Neuroradiologia - IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche (ISBN) – Bologna
	Damiano Balestrini	Radioterapia - Azienda USL / IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche – Bologna
	Michela Buglione	Radioterapia Oncologica, Università e Spedali Civili - Brescia
	Girolamo Crisi	Neuroradiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria - Parma
	Claudia Caserta	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera - TERNI
	Roberta Depenni	Oncologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria – Modena
	Daniele Farci	Oncologia Medica P.O. Businco - ASL Cagliari
	Andrés Ferreri	Unità di Ricerca Clinica Linfomi - Ospedale San Raffaele - Milano
	Lorenza Gandola	S.S Radioterapia Pediatrica – IRCCS/ Istituto Nazionale Tumori, Milano
	Felice Giangaspero	Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-patologiche, Università Sapienza di Roma, Roma IRCCS Neuromed, Pozzilli (Is), Italy
	Giuseppe Lombardi	Dipartimento di Oncologia Clinica e Sperimentale, Oncologia Medica 1, Istituto Oncologico Veneto – IRCCS, Padova
	Maura Massimino	S. C. Pediatria Oncologica – IRCCS/ Istituto Nazionale Tumori, Milano
	Alessandro Olivi	Neurochirurgia – Policlinico Gemelli, Roma
	Annalisa Pession	Anatomia Patologica Biologia Molecolare- Azienda USL - Istituto delle Scienze Neurologiche IRCCS - Bologna
	Michele Reni	Oncologia Medica - Ospedale San Raffaele – Milano
	Sabrina Rossi	Anatomia Patologica - Ospedale S. Maria di Ca' Foncello, Treviso
	Silvia Scoccianti	Radioterapia Oncologica - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze
	Alicia Tosoni	Oncologia Medica - Azienda USL / Istituto delle Scienze Neurologiche IRCCS – Bologna
Revisori	Carmine Carapella	SINCH Neurochirurgia - Istituto Nazionale Regina Elena - Roma
	Pierina Navarria	AIRO Radioterapia e Radiochirurgia, Humanitas Research Hospital – Rozzano, Milano

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Indice

1. Figure	8
2. Linee guida in neuro-oncologia	19
3. Introduzione	19
4. Classificazione	19
5. Biologia molecolare	27
6. Neoplasie gliali	28
7. Diagnosi e stadiazione	29
8. Valutazione della risposta.....	30
9. Terapia chirurgica dei gliomi	31
10. Glioblastoma di nuova diagnosi.....	32
10.1 Aspetti di biologia molecolare.....	33
10.2 Utilizzo di WAFERS di carmustina (GLIADEL).....	34
10.3 Nuovi farmaci.....	35
11. Paziente anziano con GBM.....	36
11.1 Trattamento postchirurgico.....	36
11.2 Altri studi del trattamento postoperatorio.....	37
12. Trattamento alla recidiva.....	38
12.1 Farmaci a bersaglio molecolare.....	38
12.2 Bevacizumab	39
12.3 Reintervento chirurgico	39
13. Gliomi anaplastici	39
13.1 Astrocitoma anaplastico	39
13.2 Oligodendroglioma anaplastico.....	40
14. Gliomi a basso grado.....	41
14.1 Introduzione	41
14.2 Elementi di biologia molecolare	41
14.3 Fattori di rischio	42
14.4 Terapia postchirurgica	42
14.5 Trattamento alla recidiva.....	44
14.6 Gliomatosis cerebri	44
15. Follow Up	44
16. Terapia di supporto.....	45
17. Tumori ependimali	46
17.1 Fattori prognostici	47
17.2 Trattamento postoperatorio	48
17.3 Trattamento della recidiva.....	49
17.4 Follow-Up	49
18. Neoplasie della pineale	49
19. Medulloblastoma dell'adulto	50
20. Linfomi primitivi cerebrali.....	52
21.1 Diagnosi e stadiazione.....	52

21.2 Fattori prognostici	52
21.3 Trattamento.....	53
21.4 Chirurgia.....	53
21.5 Chemioterapia e radioterapia	53
21.6 Radioterapia esclusiva.....	56
22. Neoplasie a cellule germinali.....	56
23. Metastasi cerebrali	57
23.1 Fattori prognostici	57
23.2 Diagnosi	58
23.3 Principi di trattamento	59
23.4 Radiochirurgia stereotassica e radioterapia stereotassica.....	60
23.5 Radioterapia panencefalica.....	60
24. Principi di trattamento in pazienti con >4 lesioni	61
24.1 Radioterapia panencefalica.....	61
24.2 Radioterapia stereotassica	61
24.3 Chemioterapia	62
24.4 Follow-up e trattamento alla recidiva/progressione	63
25. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	64
26. Cure palliative	67
27. Bibliografia	67
Appendice: Tabelle GRADE evidence profile	79

1. Figure

FIGURA 1: GBM di nuova diagnosi (1)

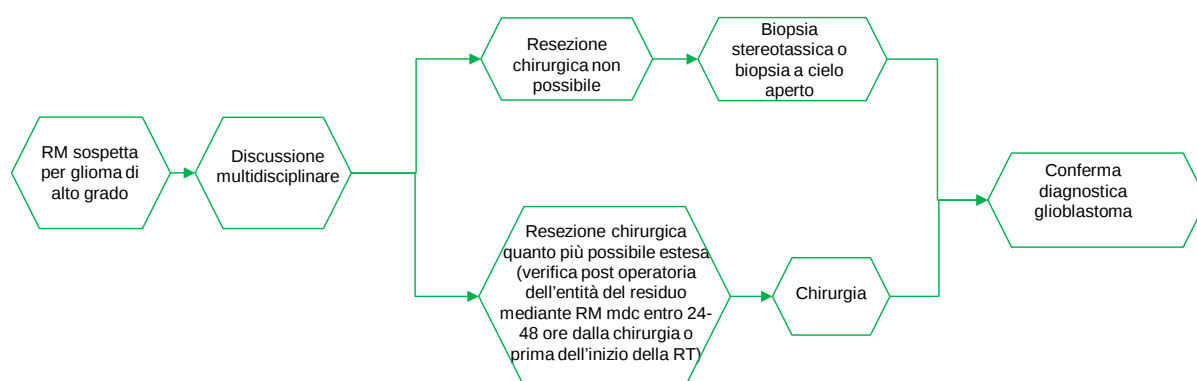


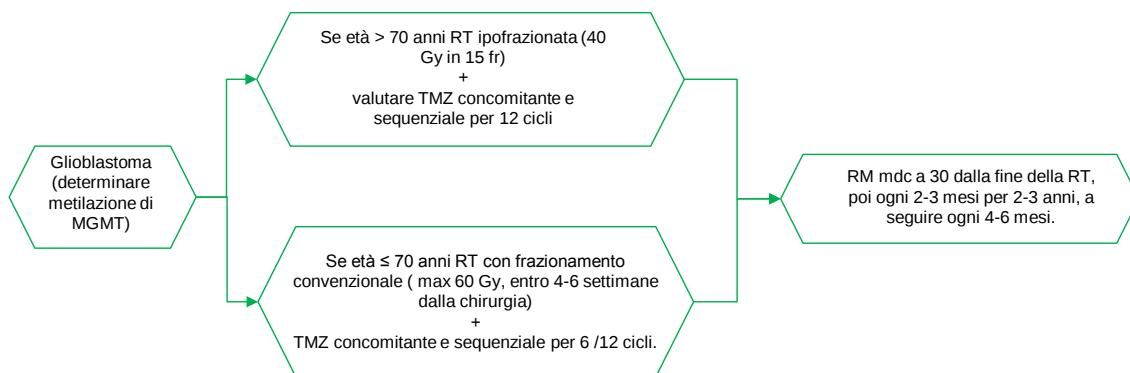
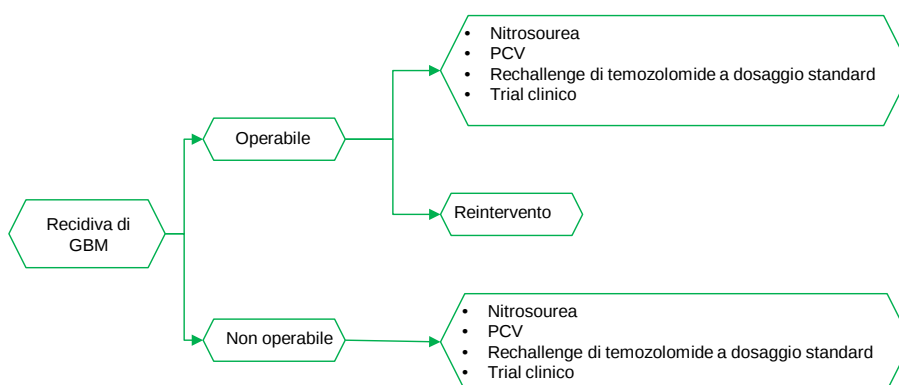
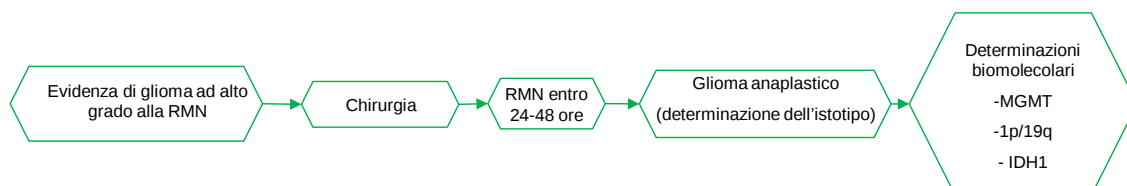
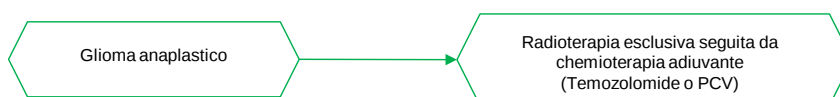
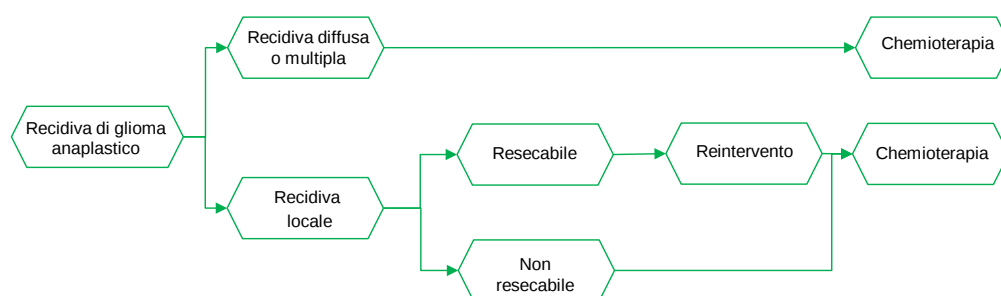
FIGURA 2: GBM di nuova diagnosi (2)**FIGURA 3: Recidiva di glioblastoma**

FIGURA 4: Glioma anaplastico di nuova diagnosi (1)**FIGURA 5: Glioma anaplastico di nuova diagnosi (2)**

•Un solo studio randomizzato, con follow-up limitato ha mostrato la possibilità di eseguire la sola chemioterapia postoperatoria con temozolomide

FIGURA 6: Recidiva di glioma anaplastico

CT alla recidiva è rappresentata da:

- Temozolomide
- Nitrosouree
- PCV

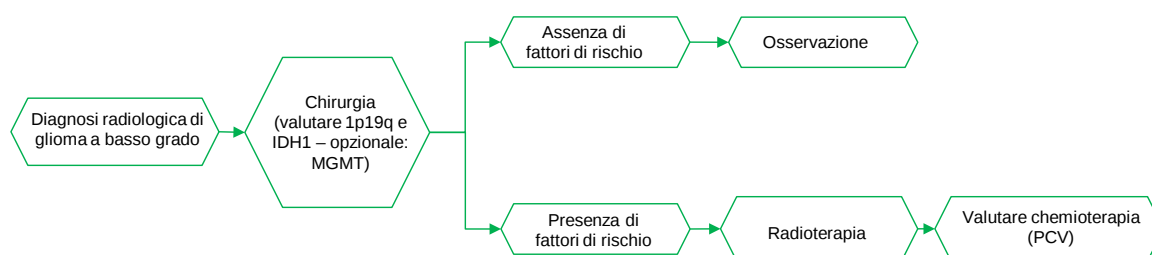
FIGURA 7: Gliomi a basso grado

FIGURA 8: Gliomi basso grado in progressione

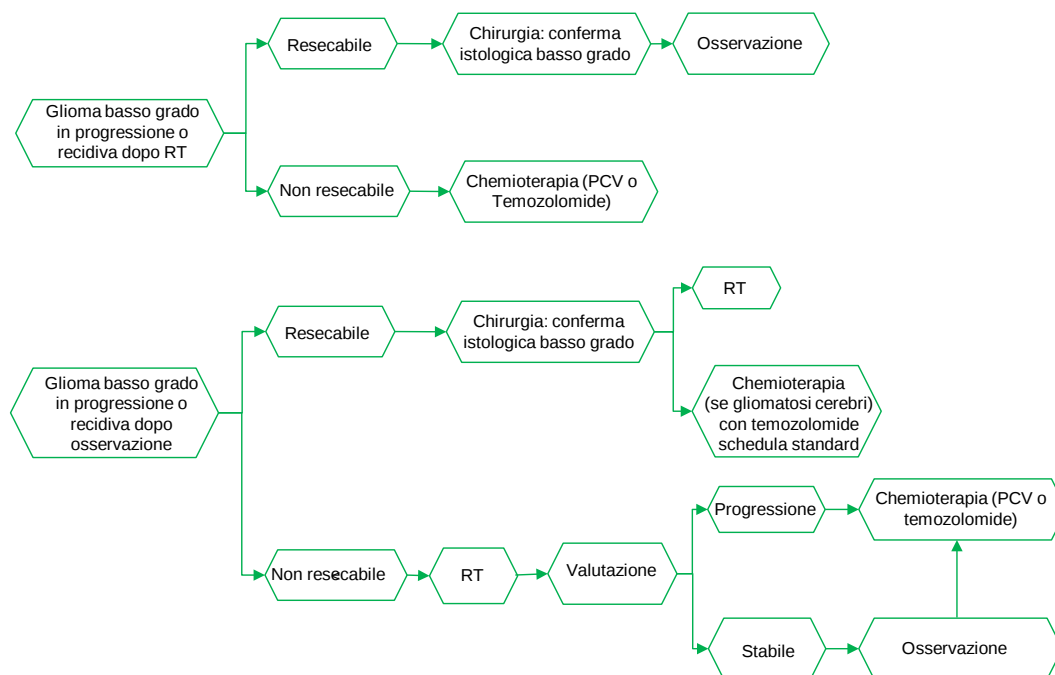


FIGURA 9 – Linfomi cerebrali primitivi

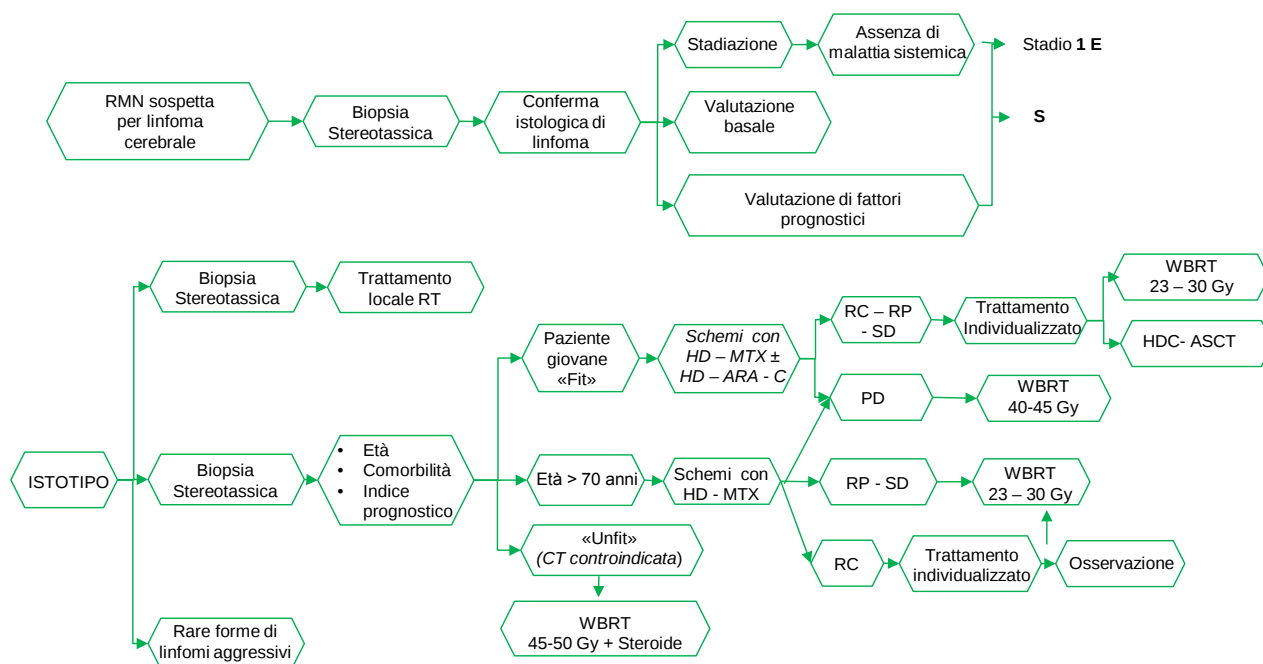


FIGURA 10 : Medulloblastoma dell'adulto

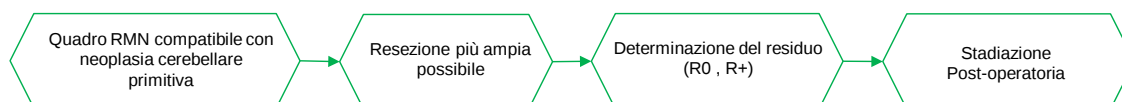


FIGURA 11: Medulloblastoma dell'adulto

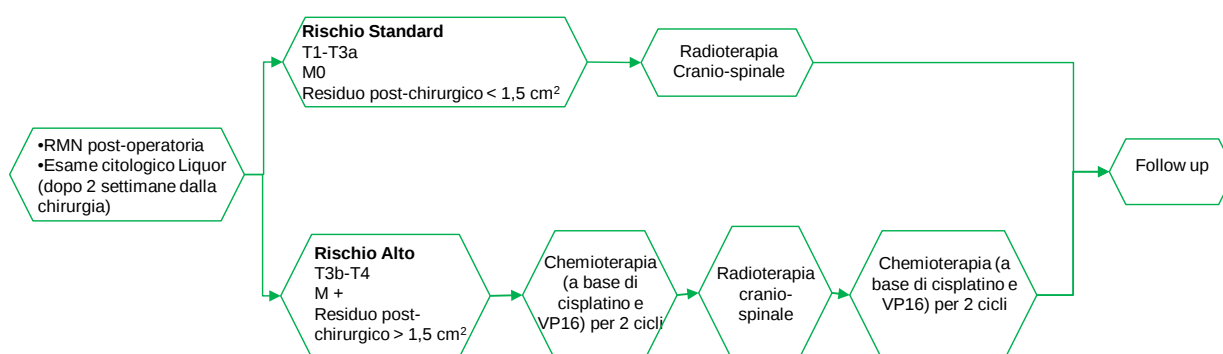


FIGURA 12: Medulloblastoma dell'adulto

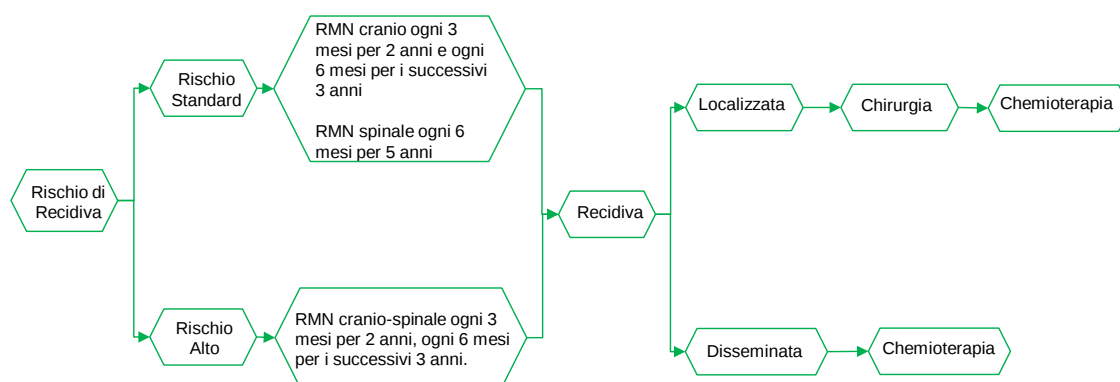


FIGURA 13: metastasi cerebrali - approccio diagnostico (1)

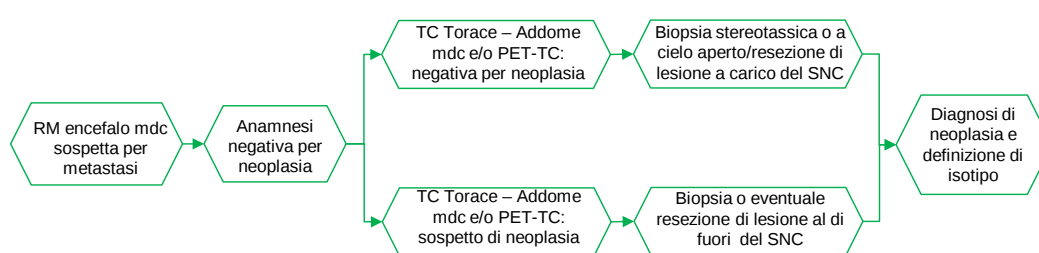


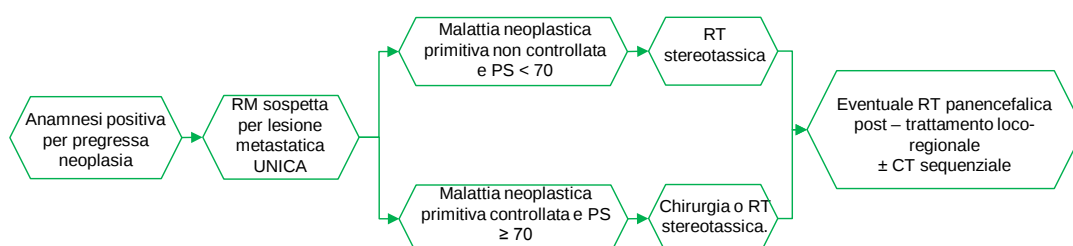
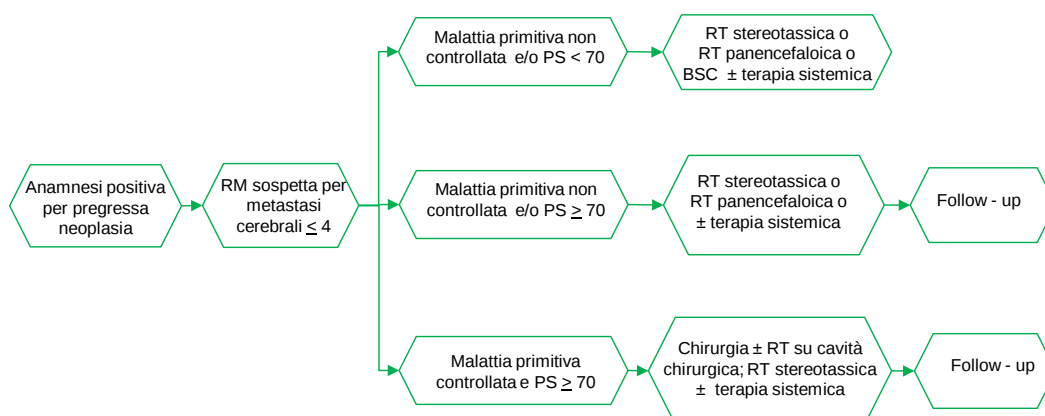
FIGURA 14: metastasi cerebrali - metastasi unica trattamento (2)**FIGURA 15: metastasi cerebrali - metastasi ≤ 4 trattamento 2017**

FIGURA 16: metastasi cerebrali – metastasi 4 trattamento 2017

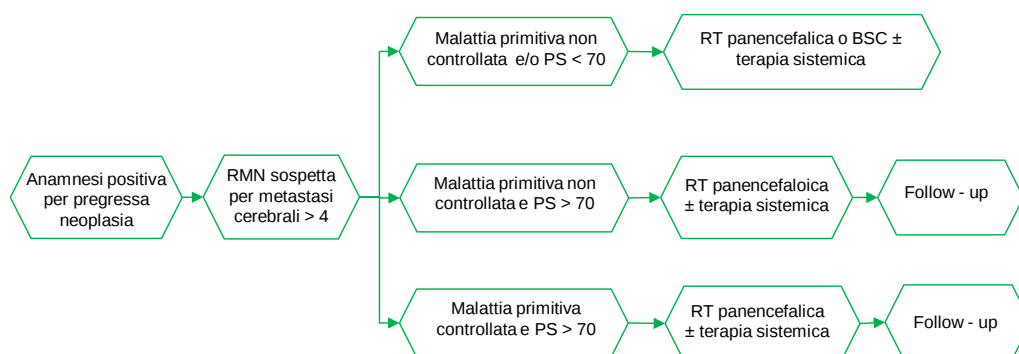


FIGURA 17: metastasi cerebrali – metastasi ≤ 3 Follow up (5)

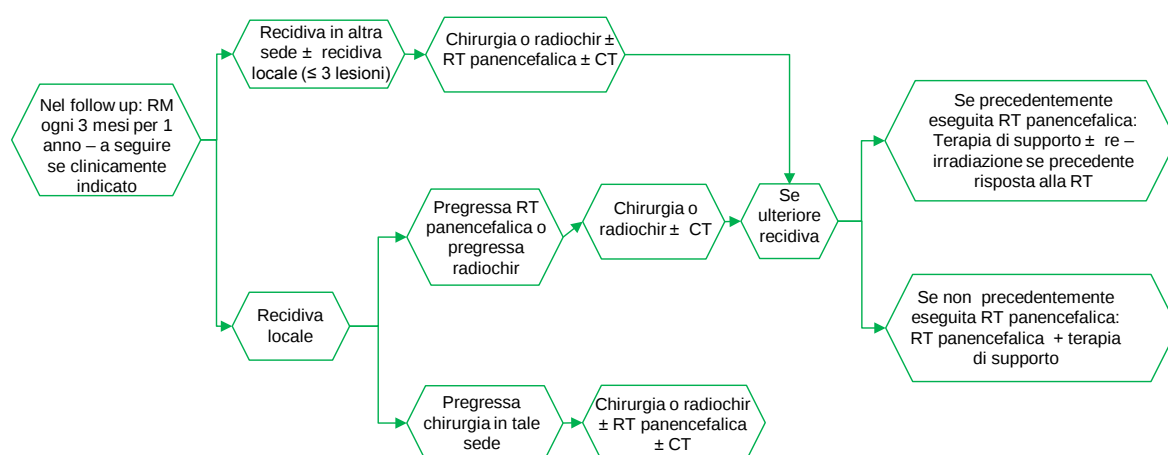
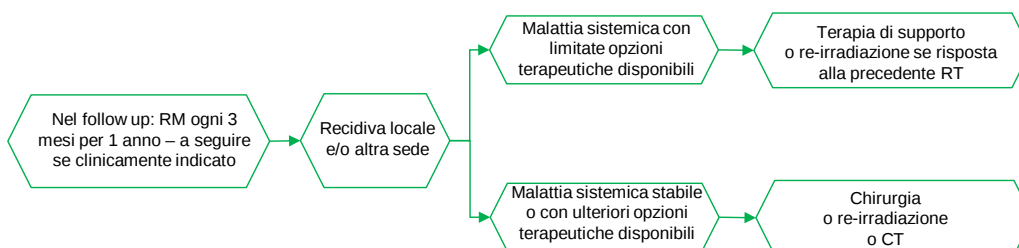


FIGURA 18: metastasi cerebrali - metastasi > 3 Follow up (6)

Abbreviazioni contenute negli algoritmi.

- RM mdc= Risonanza Magnetica con mezzo di contrasto
- RT= Radioterapia
- TMZ= Temozolomide
- BSC= best supportive care
- SNC= Sistema Nervoso Centrale
- TC= tomografia computerizzata
- PET-TC= tomografia ad emissione di positroni in associazione a tomografia computerizzata
- CT= chemioterapia sistemica
- RCH= Radiochirurgia
- RTS= Radioterapia stereotassica
- WBI (Whole brain irradiation) = Radioterapia pan-encefalica

2. Linee guida in neuro-oncologia

L'esigenza di stilare delle linee-guida da parte dell'AIOM in ambito di neoplasie cerebrali deriva dal fatto che attualmente in Italia, al contrario di altri paesi europei e degli Stati Uniti, esistono solo pochissimi centri di Neuro-Oncologia deputati specificatamente al trattamento di queste forme tumorali a bassa incidenza, per cui esistono notevoli eterogeneità di comportamento e notevole frammentazione delle casistiche, con ovvie conseguenze in termini di difficoltà gestionali e di disagi per i pazienti.

Per la redazione delle presenti linee guida è stata stilata una lista dei principali quesiti clinici che si presentano nella pratica clinica neuro-oncologica, e ad essi si è cercato di rispondere mediante una revisione critica dei dati della letteratura medica (Medline, Cancernet ed altri Database), considerando sia articoli originali particolarmente rilevanti sia revisioni di esperti riconosciuti. Sono stati presi in considerazione, per quanto riguarda gli studi italiani più recenti, solamente quelli inseriti nell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali. Il numero delle referenze bibliografiche citate è stato contenuto il più possibile in quanto questo documento non ha l'obiettivo di costituire un "manuale" di neuro-oncologia con apparato bibliografico esaustivo.

3. Introduzione

I tumori primitivi del sistema nervoso centrale hanno in Europa un'incidenza di 5 casi su 100.000 abitanti/anno, senza significative differenze fra le varie nazioni europee, e causano il 2% di tutte le morti per cancro (1, 2). Negli ultimi tre decenni si è registrato un progressivo aumento di incidenza: tale aumento non pare imputabile solamente alla maggiore diffusione delle migliorate metodiche di imaging (TC e RM cerebrale) che consentono una diagnosi più accurata. Tale aumento è stato più rilevante nella fascia d'età > 65 anni, dove l'incidenza è più che raddoppiata (3). In campo neuro-oncologico la diagnosi istologica rappresenta il gold standard. Solo attraverso un'indagine patologica e molecolare sul tessuto tumorale si può arrivare a una migliore caratterizzazione dei diversi oncotipi e a una migliore stratificazione delle più adeguate strategie terapeutiche.

4. Classificazione

Nel 2016 è stata pubblicata una revisione della classificazione dei tumori del SNC dell'Organizzazione mondiale della sanità che sostituirà la classificazione precedente del 2007(4), alla quale la maggior parte dei Neuro-Patologi fa oggi riferimento. Rispetto alla precedente classificazione la WHO 2016 introduce una importante novità. In questaversione vengono infatti combinate le caratteristiche istopatologiche e quelle molecolari all'interno della diagnosi. Al fine di standardizzare la terminologia dei referti istologici in una modalità che fosse pratica la diagnosi di neoplasia cerebrale dovrebbe consistere nel termine istopatologico seguito dalle caratteristiche genetiche (ad esempio: Astrocitoma diffuso, IDH mutato)

Questi i principali cambiamenti:

La classificazione WHO 2016 è schematicamente riassunta nella tabella sottostante:

Questi i principali cambiamenti:

La classificazione WHO 2016 è schematicamente riassunta nella tabella sottostante:

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>
Diffuse astrocytoma, NOS

Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype
Anaplastic astrocytoma, NOS
Glioblastoma, IDH-wildtype
Giant cell glioblastoma
Gliosarcoma
Epithelioid glioblastoma
Glioblastoma, IDH-mutant
Glioblastoma, NOS
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted
Oligodendroglioma, NOS
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted
Anaplastic oligodendroglioma, NOS
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>
Other astrocytic tumours
Pilocytic astrocytoma
Pilomyxoid astrocytoma
Subependymal giant cell astrocytoma
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma
Ependymal tumours
Subependymoma
Myxopapillary ependymoma
Ependymoma
Papillary ependymoma
Clear cell ependymoma
Tanycytic ependymoma
Ependymoma, <i>RELA fusion-positive</i>

Anaplastic ependymoma
Other gliomas
Chordoid glioma of the third ventricle
Angiocentric glioma
Astroblastoma
Choroid plexus tumours
Choroid plexus papilloma
Atypical choroid plexus papilloma
Choroid plexus carcinoma
Neuronal and mixed neuronal–glial tumours
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour
Gangliocytoma
Ganglioglioma
Anaplastic ganglioglioma
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma
Papillary glioneuronal tumour
Rosette-forming glioneuronal tumour
<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>
Central neurocytoma
Extraventricular neurocytoma
Cerebellar liponeurocytoma
Paraganglioma
Tumours of the pineal region
Pineocytoma
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation
Pineoblastoma
Papillary tumour of the pineal region
Embryonal tumours
Medulloblastoma
Medulloblastoma, NOS
Medulloblastomas, genetically defined
Medulloblastoma, WNT-activated

Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant
Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH
<i>Medulloblastoma group 3</i>
<i>Medulloblastoma group 4</i>
Medulloblastomas, histologically defined
Medulloblastoma, classic
Desmoplastic/nodular medulloblastoma
Medulloblastoma with extensive nodularity
Large cell / anaplastic medulloblastoma
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered
<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>
Medulloepithelioma
CNS neuroblastoma
CNS ganglioneuroblastoma
CNS embryonal tumour, NOS
Atypical teratoid/rhabdoid tumour
CNS embryonal tumour with rhabdoid features
Tumours of the cranial and paraspinal nerves
Schwannoma
Cellular schwannoma
Plexiform schwannoma
Melanotic schwannoma
Neurofibroma
Atypical neurofibroma
Plexiform neurofibroma
Perineurioma
Hybrid nerve sheath tumours
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)
Epithelioid MPNST
MPNST with perineurial differentiation
Meningiomas
Meningothelial meningioma

Fibrous meningioma
Transitional meningioma
Psammomatous meningioma
Angiomatous meningioma
Microcystic meningioma
Secretory meningioma
Lymphoplasmacyte-rich meningioma
Metaplastic meningioma
Chordoid meningioma
Clear cell meningioma
Atypical meningioma
Papillary meningioma
Rhabdoid meningioma
Anaplastic (malignant) meningioma
Mesenchymal, non-meningothelial tumours
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma
<i>Grade 1</i>
<i>Grade 2</i>
<i>Grade 3</i>
Haemangioblastoma
Haemangioma
Epithelioid haemangioendothelioma
Angiosarcoma
Kaposi sarcoma
Ewing sarcoma / peripheral primitive neuroectodermal tumour
Lipoma
Angiolipoma
Hibernoma
Liposarcoma
Desmoid-type fibromatosis
Myofibroblastoma
Inflammatory myofibroblastic tumour
Benign fibrous histiocytoma

Fibrosarcoma
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma
Leiomyoma
Leiomyosarcoma
Rhabdomyoma
Rhabdomyosarcoma
Chondroma
Chondrosarcoma
Osteoma
Osteochondroma
Osteosarcoma
Melanocytic tumours
Meningeal melanocytosis
Meningeal melanomatosis
Meningeal melanocytoma
Meningeal melanoma
Lymphomas
Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS
Immunodeficiency-associated CNS lymphomas
AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma
EBV+ diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Lymphomatoid granulomatosis
Intravascular large B-cell lymphoma
Low-grade B-cell lymphomas
T-cell and NK/T-cell lymphomas
Anaplastic large cell lymphoma (ALK+/ALK-)
MALT lymphoma of the dura
Histiocytic tumours
Langerhans cell histiocytosis
Erdheim–Chester disease
Rosai–Dorfman disease
Juvenile xanthogranuloma
Histiocytic sarcoma

Germ cell tumours
Germinoma
Embryonal carcinoma
Yolk sac tumour
Choriocarcinoma
Teratoma
Mature teratoma
Immature teratoma
Teratoma with malignant transformation
Mixed germ cell tumour
Tumours of the sellar region
Craniopharyngioma
Adamantinomatous craniopharyngioma
Papillary craniopharyngioma
Granular cell tumour of the sellar region
Pituicytoma
Spindle cell oncocytoma
Metastatic tumours

Il grading di alcune delle neoplasie menzionate nella tabella precedente sono state riassunte in questa tabella

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors		
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant		II
Anaplastic astrocytoma, IDH mutant	III	
Glioblastoma, IDH-wild type	IV	
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	
Diffuse midline glioma, H3K27M-mutant		IV
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p19q-codeleted	II	
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p19q-codeleted		III
Other astrocytic tumors		
Pilocytic astrocytoma	I	
Subependymal Giant cell astrocytoma	I	
Pleomorphic xanthoastrocytoma		II
Anaplastic pleomorphic Xanthoastrocytoma	III	
Ependymal tumors		
Subependymoma		I
Myxopapillary ependymoma	I	
Ependymoma	II	
Ependymoma, RELA fusion-positive	II or III	
Anaplastic ependymoma		III

Other gliomas		
Angiocentric Glioma	I	
Chordoid glioma of third ventricle		II
Choroids plexus tumors		
Choroid plexus papilloma		I
Atypical choroid plexus papilloma		II
Choroid plexus carcinoma		III
Neuronal and mixed neuronal-glial tumors		
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor		I
Gangliocytoma	I	
Ganglioglioma	I	
Anaplastic ganglioglioma		III
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)		I
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I	
Papillary glioneuronal tumor	I	
Rosette-forming glioneuronal tumor	I	
Central neurocytoma	II	
Extraventricular neurocytoma	II	
Cerebellar liponeurocytoma	II	
Tumours of the pineal region		
Pineocytoma	I	
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation		II OR III
Pineoblastoma	IV	
Papillary tumour of the pineal region		II OR III
Embryonal tumours		
Medulloblastoma (all subtypes)	IV	
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV	
Medulloepithelioma	IV	
CNS embryonal tumour, NOS	IV	
Atypical teratoid/rhabdoid tumour		IV
CNS embryonal tumour with rhabdoid features	IV	
Tumours of the cranial and paraspinal nerves		
Schwannoma	I	
Neurofibroma	I	
Perineurioma	I	
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		II,III OR IV
Meningiomas		
Meningioma	I	
Atypical meningioma	II	
Anaplastic (malignant) meningioma	III	

Mesenchymal, non-meningothelial tumours	
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I,II OR III
Haemangioblastoma	I
Tumours of the sellar region	
Craniopharyngioma	I
Granular cell tumour of the sellar region	I
Pituicytoma	I
Spindle cell oncocytoma	I

La discordanza diagnostica fra neuro-patologi legata principalmente al grado di esperienza del singolo specialista (“downgrading” o “upgrading” dell’anaplasia superiore ad 1 grado) raggiunge il 20%; e queste diversità possono influenzare in modo determinante il successivo iter terapeutico del paziente (5).

Tutte le neoplasie cerebrali devono essere analizzate da un patologo con adeguata esperienza in campo di neuro-patologia in base alla specifica formazione e al numero di casi annui osservati; altrimenti si impone una revisione istologica presso neuro-patologi riconosciuti esperti.

5. Biologia molecolare

La classificazione WHO 2016 definisce la classificazione e le modalità di diagnosi delle neoplasie cerebrali

I gliomi diffusi sulla base delle alterazioni molecolari che vengono così classificati:

IDH mutati:

- Astrocitomi grado II e grado III: caratterizzati da mutazione di ATRX e mutazione di p53
- Oligodendrogliomi grado II e III: definiti dalla presenza di codelezione 1p/19q e assenza di mutazione di ATRX e p53.

Sulla base di queste alterazioni molecolari, nella grande maggioranza dei casi, è possibile eseguire la distinzione fra astrocitomi e oligodendrogliomi e pertanto il termine “oligoastrocitoma” è stato eliminato. Analogamente è stato eliminato il termine glioblastoma con componente oligodendrogliale.

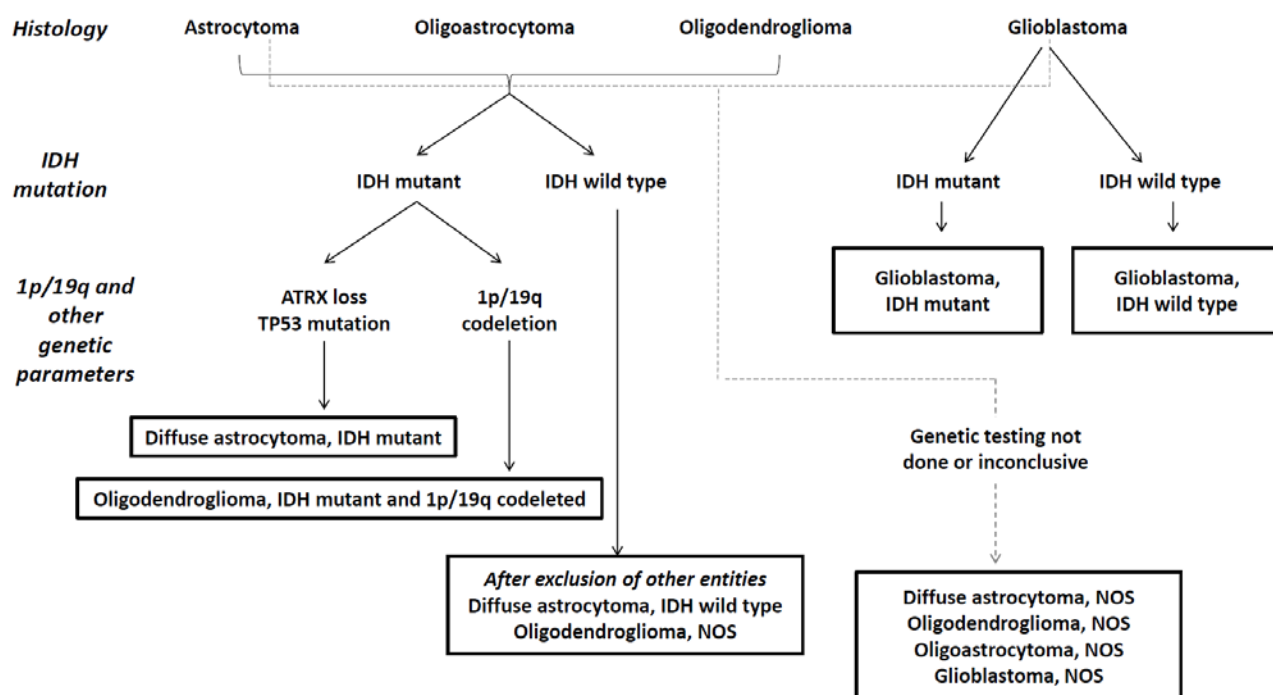
I glioblastomi IDH mutati sono nella maggioranza dei casi forme “secondarie”, ma tale termine è stato eliminato perché esistono glioblastomi clinicamente “primari” ma IDH mutati.

IDH non mutati

Nella grande maggioranza dei casi si tratta di glioblastomi clinicamente primari che mostrano amplificazione EGFR, mutazione PTEN etc.

Gli astrocitomi anaplastici (grado III) con IDH non mutato hanno prognosi sovrapponibili a quella dei glioblastomi grado IV.

Per motivi pratici può essere sufficiente valutare la mutazione di IDH1 R132H solo in immunohistochimica. In caso di negatività la valutazione di IDH dovrebbe essere completata dal sequenziamento.



Parametri molecolari prognostici e predittivi.

	Prognostico	Predittivo
Metilazione <i>MGMT</i>	X	X*
Co-delezione 1p/19q	X	X
Mutazione <i>IDH1/IDH2</i>	X	

*In un solo studio (23)

6. Neoplasie gliali

Distribuzione relativa nell'adulto

A basso grado	Astrocitoma grado I e II	4%
	Oligodendroglioma grado II	4%
Ad alto grado (gliomi maligni)	Astrocitoma anaplastico grado III	35%
	Glioblastoma multiforme grado IV	50%
	Oligoastrocitoma anaplastico grado III	4%
	Oligodendroglioma anaplastico grado III	2%
Altri	Ependimoma, ependimoma anaplastico, etc.	Rari

I gliomi a basso grado sono più frequenti dai 20 ai 40 anni, mentre i cosiddetti gliomi anaplastici o “maligni” hanno un’insorgenza in genere più tardiva, dai 40 ai 70 anni. Oltre i 70 anni il glioblastoma multiforme è la forma più frequente.

7. Diagnosi e stadiazione

- Lo studio RM in paziente con neoplasia cerebrale dovrebbe comprendere sequenze multiple (in acquisizione 3D) T1-pesate senza mezzo di contrasto (di seguito: gadolinio) e da ripetere in sovrapposibilità spaziale dopo somministrazione di gadolinio per disporre di immagini anatomiche equivalenti e confrontabili sui piani sagittale, assiale e coronale, quindi sequenze FLAIR con pesatura T2 (generalmente assiale e/o coronale), eventualmente completate da sequenze FSE con pesatura T2. Le localizzazioni corticali possono beneficiare di nuove sequenze come le 3D DIR (Double Inversion Recovery). Sono da ritenersi indispensabili immagini assiali in pesatura T2* (Gradient-Echo). Da prevedere almeno una sequenza in modalità Diffusione (DWI) per l’analisi microstrutturale del tessuto in esame attraverso la misura dello spostamento delle molecole d’acqua (protoni).
Salvo rare eccezioni (ad esempio astrocitoma pilocitico) l’enhancement è tipico delle forme ad alto grado, e l’area tumorale viene misurata come prodotto dei due diametri perpendicolari maggiori dei noduli di enhancement che appaiono nelle immagini T1 pesate dopo gadolinio (6, 7). Per le forme a basso grado, usualmente prive di enhancement, la definizione del diametro tumorale è più controversa, e generalmente eseguita con il metodo dei diametri perpendicolari sulle aree di alterato segnale alle scansioni T2 o FLAIR, anche se il confine fra tumore ed edema è spesso non riconoscibile.
- La risonanza magnetica a spettroscopia (MRS) dell’idrogeno (1H MRS) è una modalità non invasiva in grado di fornire informazioni metaboliche in vivo del tessuto cerebrale in esame registrando segnali (picchi) ordinati secondo un asse cartesiano in funzione della specificità molecolare. Il grafico che si ottiene (“spettro”) è funzione della presenza e della distribuzione quantitativa di metaboliti d’interesse quali NAA (N-acetilaspargato: marker neuronale, elevato nel tessuto sano) e della Cho (Colina: marker di membrane/cellularità, elevata nei tessuti tumorali). Possono essere identificati numerosi altri metaboliti d’interesse quali Lipidi, Macromolecole, Lattati, Mio-inositolo e Glx (glutammato e glutamina). Più recentemente, questa tecnica, tramite particolare analisi, è stata applicata alla ricerca del 2HG (2-hydroxyglutarate) nel tessuto tumorale da correlare alle mutazioni IDH1 e IDH2. La MRS può contribuire a caratterizzare il tessuto neoplastico sulla scorta della composizione e dei rapporti dei metaboliti; ciò si presta ad essere particolarmente utile per il monitoraggio della crescita neoplastica e della risposta alla chemioterapia e radioterapia. Può essere di ausilio ai fini del precoce riscontro delle recidive (8), oppure per la diagnosi differenziale fra tumore e radionecrosi. Il ricorso ad altre metodiche RM, quali lo studio della perfusione (PWI), è sempre più praticato ai fini della caratterizzazione biologica del tessuto neoplastico dove il parametro CBV (volume ematico cerebrale) viene considerato un marker di angiogenesi.
- L’impiego della TC a tutto il corpo o la PET con 18F-deossiglucosio può essere utile in fase diagnostica nell’identificazione di tumori sistemici in caso di metastasi cerebrali da tumore primitivo ignoto. La comparsa di aree di enhancement nella RM di pazienti che raggiungono la remissione completa dopo i trattamenti di prima linea non sempre corrisponde a ripresa di malattia poiché anche le aree di radionecrosi possono manifestare un danno di barriera ed assumere così il gadolinio. In questa situazione, l’utilizzo della PET, con traccianti differenti (FLT, metionina) può essere utile nel differenziare il tumore metabolicamente attivo dal “freddo” tessuto necrotico o cicatriziale (9), per i gliomi a basso grado devono essere impiegati traccianti alternativi (FLT, metionina). L’utilizzo della PET con FDG non costituisce uno strumento adeguato per lo studio dei tumori cerebrali primitivi.

A parte l’indagine neuroradiologica, non si applicano ulteriori esami di stadiazione nelle neoplasie gliali (unica eccezione: tumori ependimali, vedi oltre).

8. Valutazione della risposta

Attualmente in Neuro-Oncologia si ritiene che il tempo libero da progressione di malattia (espresso sia come tempo mediano libero da progressione PFS che come percentuale di pazienti non progrediti a 6 mesi - PFS-6) sia un più oggettivo criterio di valutazione dell'efficacia dei trattamenti chemioterapici per gli studi di fase II rispetto ai tassi di risposta, in quanto l'entità della risposta radiologica è spesso controversa; inoltre i parametri PFS e PFS-6, al contrario della sopravvivenza globale, non risentono degli eventuali reinterventi o trattamenti di seconda o terza linea (107).

La valutazione della risposta alla chemioterapia deve tenere conto non solo del quadro radiologico ma anche delle condizioni cliniche del paziente e del dosaggio di steroidi, secondo i seguenti criteri di Macdonald (7).

In seguito al riscontro di quadri neuroradiologici particolarmente complessi, quali le pseudoprogressioni e la valutazione della risposta nei pazienti trattati con farmaci antiangiogenetici (in grado quindi di diminuire l'entità dell'enhancement indipendentemente dalla variazione dimensionale della massa tumorale) sono stati proposti nuovi criteri per la valutazione della risposta in neuro-oncologia (Criteri RANO - Chang Educational ASCO 2009, 108, 109). Tali criteri prevedono, in aggiunta a quanto già descritto nei criteri di Macdonald, anche la valutazione delle sequenze T2/FLAIR, la valutazione dei campi della eventuale radioterapia, il tempo intercorso dal completamento della stessa, e prendono in considerazione un massimo di 5 lesioni.

	Criteri di MacDonald	Criteri RANO
Remissione Completa (RC)	Scomparsa della captazione del mezzo di contrasto da parte del tumore su scansioni TC o RMN eseguite a distanza di almeno 4 settimane, in assenza di terapia steroidea ed in presenza di una clinica neurologica stabile o migliorata.	Scomparsa della captazione del mezzo di contrasto da parte del tumore su scansioni TC o RMN eseguite a distanza di almeno 4 settimane, stabilità o miglioramento delle lesioni in T2/FLAIR, in assenza di terapia steroidea ed in presenza di una clinica neurologica stabile o migliorata.
Remissione Parziale (RP)	Riduzione > 50% dell'area neoplastica ipercaptante (misurata come prodotto dei diametri perpendicolari maggiori), in presenza di terapia steroidea stabile o ridotta e di una clinica neurologica stabile o migliorata.	Riduzione > 50% dell'area neoplastica ipercaptante (misurata come prodotto dei diametri perpendicolari maggiori), stabilità o miglioramento delle lesioni in T2/FLAIR, in presenza di terapia steroidea stabile o ridotta e di una clinica neurologica stabile o migliorata.
Progressione di Malattia (PD)	Aumento > 25% dell'area neoplastica ipercaptante (misurata come prodotto dei diametri perpendicolari maggiori) o comparsa di nuovo tumore alla TAC/RMN, in presenza di terapia steroidea stabile o aumentata e di una clinica neurologica deteriorata.	Aumento > 25% dell'area neoplastica ipercaptante (misurata come prodotto dei diametri perpendicolari maggiori) o comparsa di nuovo tumore alla TAC/RMN, un significativo aumento in T2/FLAIR in presenza di terapia steroidea stabile o aumentata e di una clinica neurologica deteriorata.
Malattia Stabile (SD)	Tutte le altre situazioni evidenziate alla TAC/RMN eseguita almeno 2 mesi dopo l'inizio del trattamento.	Tutte le altre situazioni evidenziate alla TAC/RMN, stabilità in T2/FLAIR in presenza di terapia steroidea stabile o diminuita.

Ciononostante i criteri RANO non sono ancora stati validati prospetticamente e risultano ancora difficilmente riproducibili (ad esempio non viene specificata l'entità dell'incremento lesionale nelle sequenze T2/FLAIR necessaria per descrivere una progressione di malattia). Inoltre, tali sequenze di RM sono influenzate da effetti del trattamento radiante, danni vascolari, e flogosi. Pertanto permane di estrema difficoltà la valutazione della risposta ai trattamenti con antiangiogenetici in neuro-oncologia, e anche gli endpoints storici utilizzati in questo ambito (PFS-6) ne risultano influenzati.

E' stato proposto di utilizzare come endpoint primario per gli studi di fase II il tasso di pazienti vivi a 6 o 9 mesi (OS-6 e OS-9) in quanto la sopravvivenza, ad oggi, è l'unico dato obiettivamente certo dopo trattamento con antiangiogenetici (110).

9. Terapia chirurgica dei gliomi

Q1: Nei pazienti con glioma in relazione alla sede e alle condizioni cliniche del paziente la resezione dovrebbe essere più estesa possibile?

L'importanza dell'entità della resezione chirurgica è stata recentemente confermata dal Glioma Outcomes Project, che tra il 1997 e i 2001 ha arruolato 788 pazienti operati con diagnosi di glioma di grado III e IV; l'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza. La sopravvivenza mediana dei pazienti con glioblastoma è stata di 40.9 settimane; quella invece dei pazienti con neoplasie di grado III non è stata invece raggiunta dopo un follow-up di 24 mesi; l'analisi multivariata ha evidenziato che: la resezione verso la sola biopsia, un'età inferiore ai 60 anni e un KPS superiore a 70, erano associati, in modo statisticamente significativo, ad un aumento della sopravvivenza (28).

I benefici di un approccio chirurgico "radicale" sono molteplici: produce un sensibile miglioramento clinico alleviando i sintomi dovuti ad aumentata pressione endocranica e a compressione; riduce il carico tumorale, aumentando l'ossigenazione del residuo con conseguente potenziamento della risposta alla radioterapia; un minore residuo tumorale rallenta inoltre la comparsa di chemio-resistenza. Un'analisi retrospettiva su 416 pazienti affetti da glioblastoma ha evidenziato come l'asportazione di almeno il 98% della lesione macroscopica produca un vantaggio significativo si sopravvivenza: 13 mesi al di sopra di tale soglia verso 8,8 mesi al di sotto della stessa (29). Una recente revisione di studi pubblicati tra il 1990 e il 2008 relativi a gliomi di alto e basso grado, pur basata su dati di limitata qualità, ha evidenziato che ad una chirurgia estesa corrisponde un outcome più favorevole (30). Bisogna anche considerare che sono le neoplasie a carico di strutture critiche, gravate per se da una prognosi peggiore, a non essere suscettibili di chirurgia radicale (32). Per limiti etici non si avrà alcun studio randomizzato di confronto tra chirurgia radicale e non radicale; dunque non sarà possibile ottenere un livello di prova superiore. Tuttavia una reale radicalità microscopica non è ottenibile; con l'eccezione dell'astrocitoma pilocitico, le cellule gliomatose hanno infatti spiccata capacità infiltrativa e sono presenti fino a vari centimetri oltre il confine macroscopico della lesione; la recidiva post-chirurgica è frequente, anche in assenza di residui radiologicamente evidenti, e nell'80% dei casi avviene in prossimità del cratere chirurgico.

La misurazione del residuo chirurgico è dunque di primaria importanza per una stima preliminare e grossolana dell'evoluzione del quadro clinico; essa deve avvenire entro 48 ore dall'intervento mediante una RM, o una TC, senza e con mezzo di contrasto. Qualora non sia possibile eseguirla con tale timing, è comunque raccomandabile l'esecuzione di una RM encefalo prima della radioterapia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
C	La resezione chirurgica è la prima opzione terapeutica; dovrebbe essere la più estesa possibile, in relazione alla sede e alle condizioni cliniche del paziente (28-31).	Positiva forte

10. Glioblastoma di nuova diagnosi

Il glioblastoma è la neoplasia cerebrale più aggressiva e più frequente: la sua incidenza media è di 5-8 casi ogni 100.000 abitanti e rappresenta il 54% rispetto al totale di tutti i gliomi diagnosticati (41, 42).

Lo standard terapeutico per i pazienti con glioblastoma è temozolomide (75 mg/m²/die) per tutta la durata della radioterapia (60 Gy/30 frazioni) per un massimo di 7 settimane seguita da temozolomide adiuvante con schedula standard (150-200 mg/m² x 5 giorni, ogni 28) (13).

Q2: Nei pazienti con meno di 70 anni alla radioterapia deve essere associato un trattamento con temozolomide concomitante ed adiuvante?

Lo studio pubblicato da Stupp et al. nel 2005, di tipo sperimentale comparativo, ha arruolato un campione di 573 pazienti con diagnosi di glioblastoma, età 18-70, ECOG 0-1, adeguate funzioni ematopoietiche, renali ed epatiche, trattamento con steroidi a dosaggio stabile o in diminuzione.

Lo studio aveva come obiettivo principale la valutazione dell'efficacia di un trattamento radioterapico in associazione a temozolomide concomitante seguita da temozolomide adiuvante vs radioterapia da sola, in termini di overall serviva (OS) e progression free serviva (PFS). Endpoint secondario dello studio era la safety. I pazienti trattati con temozolomide concomitante alla radioterapia e, a seguire, adiuvante hanno ottenuto un miglioramento statisticamente significativo del tempo alla progressione (5 mesi vs 6.9 mesi $p < 0.001$), della sopravvivenza mediana (12.1 mesi vs 14.6 mesi $p < 0.001$) e della sopravvivenza a 2 anni (10.4% vs 26.5%) (13). Un aggiornamento dei dati dopo un più lungo follow-up mediano (45.9 mesi) ha confermato che l'aggiunta di temozolomide alla radioterapia è in grado di produrre un vantaggio molto significativo, con una sopravvivenza a 2,3 e 4 anni pari al 11.2, 4.3 e 3.8% nel braccio della sola radioterapia rispetto al 27.3, 16.7 e 12.9% nel braccio del trattamento concomitante ($p > 0.0001$). Nello studio il trattamento concomitante con radioterapia e temozolomide è stato gravato da di tossicità ematologica di grado 3 o 4 nel 7% dei pazienti.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti con meno di 70 anni l'associazione di un trattamento con temozolomide concomitante ed adiuvante alla radioterapia dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione	Positiva Forte

In corso di terapia concomitante è raccomandata la profilassi con sulfametossazolo/trimetoprim o pentamidina per ridurre il rischio di polmoniti da *Pneumocystis Carinii* (18).

Nel caso di malattia in atto e responsiva ai trattamenti al termine dei 6 cicli di temozolomide adiuvante, può essere preso in considerazione un prolungamento della chemioterapia di mantenimento con temozolomide fino a 12 cicli (43).

Il trattamento concomitante con temozolomide può portare ad un potenziamento degli effetti della radioterapia. Ciò può tradursi in un aumento della necrosi nelle lesioni neoplastiche ed in una maggiore rottura della barriera ematoencefalica, dando luogo a quadri neuro radiologici di pseudo progressione pressoché indistinguibili dalle reali progressioni di malattia.

I pazienti affetti da glioblastoma trattati con temozolomide concomitante ed adiuvante a radioterapia possono presentare alla prima RM di rivalutazione eseguita ad un mese dal termine del trattamento concomitante una pseudoprogressione in circa il 22-31% (44, 45). Tale fenomeno, presumibilmente legato a fenomeni di necrosi indotta dai trattamenti citotossici, è correlato alla metilazione del gene *MGMT*.

Q3: Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi l'utilizzo del device novoTTF potrebbe essere applicato nella pratica clinica?

L'utilizzo di del device novoTTF nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi dopo il trattamento chemio radioterapico concomitante e in aggiunta a temozolomide di mantenimento è stato valutato in uno studio randomizzato di fase III. Sono stati riportati i risultati della interim analisi dopo i primi 315 dei previsti 695 pazienti (210 del braccio NovoTTF e temozolomide, e 105 pazienti del braccio sola temozolomide) con un follow up mediano di 18 mesi.

La PFS mediana nella popolazione intent-to-treat population è stata di 7.1 mesi (95% CI, 5.9-8.2 mesi) nel braccio sperimentale e 4.0 mesi (95% CI, 3.3-5.2 mesi) nel braccio standard (HR, 0.62 [98.7% CI, 0.43-0.89]; P = .001). Lo studio però è caratterizzato da molteplici bias che gravano significativamente sulla qualità delle evidenze.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	L'utilizzo del novoTTF nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (Stupp R. "Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs Temozolomide alone for Glioblastoma. A Randomized Clinical Trial". JAMA 2015;314(23):2535-2543) <i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia di schedule alternative di temozolomide", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere Appendice).</i>	Negativa forte

10.1 Aspetti di biologia molecolare

Q4: Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi è indicata la valutazione dello stato di metilazione del gene MGMT?

Lo studio pubblicato da Hegi et al. nel 2005, di tipo sperimentale comparativo, ha arruolato un campione di 206 pazienti con diagnosi di glioblastoma, stato di MGMT noto.

L'obiettivo primario dello studio era la valutazione del ruolo della metilazione di MGMT nella risposta al trattamento in due gruppi di pazienti, uno randomizzato a ricevere chemioradioterapia concomitante a temodal seguita da temodal adiuvante, l'altro randomizzato a ricevere la sola radioterapia. Endpoint dello studio erano l'overall survival (OS) e la progression free survival (PFS).

I pazienti che presentano la metilazione del gene *MGMT* hanno mostrato una sopravvivenza mediana di 21.7 mesi se trattati con radioterapia e temozolomide contro 15.3 mesi se ricevono solo radioterapia; viceversa i pazienti senza metilazione del gene ottengono con radioterapia e temozolomide una mediana di 12.7 mesi contro 11.8 mesi se ricevono solo radioterapia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
C	Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi la valutazione dello stato di metilazione di MGMT può essere preso in considerazione come opzione di prima scelta	Positiva debole

In uno studio condotto da Brandes e Colleghi (46) è stato osservato il cambiamento del pattern di recidiva dopo trattamento combinato di radiochemioterapia. Storicamente è noto che dopo radioterapia la recidiva di malattia fuori campo di irradiazione avvenga in circa il 5% dei pazienti trattati. Dopo trattamento concomitante ed adiuvante circa il 20% dei pazienti possono sviluppare una recidiva di malattia al di fuori del campo di radioterapia. Questo studio evidenzia che la recidiva fuori campo è più tardiva rispetto alla recidiva locale, e che questo fenomeno risulta essere maggiormente frequente nei pazienti che presentano la metilazione di *MGMT*.

10.2 Utilizzo di WAFERS di carmustina (GLIADEL)

Q5: Nei pazienti con lesione cerebrale radiologicamente compatibile con glioblastoma di nuova diagnosi l'impianto di Gliadel può essere utilizzato?

Il trattamento con wafers contenenti BCNU (Gliadel) impiantati alla chirurgia nei pazienti affetti da glioma maligno e successivamente trattati con sola radioterapia adiuvante, determina un aumento della sopravvivenza statisticamente significativo rispetto ai pazienti trattati con sola chirurgia e radioterapia (13.9 mesi vs. 11.6 mesi, $p = 0.03$).

Nell'analisi dei soli pazienti affetti da glioblastoma ($n=101$) la differenza di sopravvivenza non è risultata significativa (47)

Il trattamento standard nei pazienti affetti da GBM in prima diagnosi con temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia ha dimostrato un tasso di sopravvivenza a 2 anni del 24.6%. Nello studio di Westphal tale percentuale era inferiore (15.8%) pur comprendendo anche pazienti affetti da astrocitomi di III grado e quindi con una prognosi migliore.

Un recente studio di Noel e colleghi ha valutato in 65 pazienti con glioma di alto grado se vi siano differenze in termini di sopravvivenza con l'aggiunta di wafers di carmustina al regime di trattamento secondo Stupp. Lo studio non ha dimostrato differenze di sopravvivenza tra i 2 gruppi (20,8 per RT/temozolomide versus 20,6 mesi per RT/temozolomide + Gliadel) né per i pazienti con astrocitoma anaplastico, né per i pazienti con glioblastoma. Per quanto riguarda la tossicità, 3 pazienti hanno sviluppato piastrinopenia G3 nel braccio di trattamento con carmustina e 4 pazienti non sono riusciti a completare il trattamento programmato (48)

Qualità dell'evidenza GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con lesione cerebrale radiologicamente compatibile con glioblastoma di nuova diagnosi l'impianto di Gliadel non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta * La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia dell'impianto di Gliadel", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere Appendice).	Negativa forte

10.3 Nuovi farmaci

Q6: Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi bevacizumab può essere associato a radioterapia e temozolomide?

Uno studio multicentrico di fase III (AVAglio) pubblicato da Chinot et al. nel 2014, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, ha arruolato 921 pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi con l'obiettivo di valutare l'efficacia di Bevacizumab, temozolomide e radioterapia (in somministrazione concomitante), seguiti da bevacizumab e temozolomide (mantenimento), seguiti da bevacizumab (monoterapia) confrontato con placebo, temozolomide e radioterapia seguiti da placebo e temozolomide seguiti da placebo. OS e PFS erano endpoint co-primari dello studio. Endpoint secondari erano invece la valutazione della qualità di vita (QoL) e la safety.

L'aggiunta di bevacizumab alla terapia standard ha dimostrato un aumento della sopravvivenza libera da progressione (PFS - 10.6 del braccio con bevacizumab e 6.2 mesi nel braccio placebo, HR= 0.64; 95%CI: 0.55-0.74, $p<0.0001$), ma non della sopravvivenza globale (49). Nessun beneficio in termini di QoL. Maggiore incidenza di eventi avversi nel braccio con Bevacizumab.

Il principale problema relativo all'efficacia riguardava la rilevanza clinica dell'endpoint radiologico PFS in assenza di un effetto clinicamente rilevante sulla OS. E' stato obiettato che gli agenti anti-angiogenici, possono indurre una marcata diminuzione della permeazione del mezzo di contrasto e solitamente determinano elevati tassi di risposta radiologica ma che tali risposte apparenti non sono sempre necessariamente indicative di un reale effetto antitumorale. Per questo motivo, la rilevanza clinica della differenza osservata nell'analisi primaria della PFS non è nota.

Un altro studio multicentrico di fase III (RTOG0825) pubblicato da Gilbert et al. nel 2014, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, ha arruolato 637 pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi con l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'aggiunta di bevacizumab/placebo al trattamento standard (chemio radioterapia concomitante con temozolomide seguita da temozolomide di mantenimento) fino a progressione.

OS e PFS erano endpoint co-primari dello studio. Endpoint secondari erano invece la valutazione della qualità di vita (QoL), Cog State e la safety.

Il PFS è stato di 10.7 mesi del braccio con bevacizumab versus 7.3 mesi nel braccio standard, $p=0.004$, con un HR di 0.79 (95%CI: 0.66 – 0.94), inferiore a quella prefissata dallo studio (0.70). I due bracci di trattamento hanno non hanno mostrato differenze significative in OS (16.1 e 15.7 mesi, rispettivamente) (50). Vengono inoltre riportati più alti tassi di deterioramento cognitivo e decadimento della QoL nel braccio trattato con bevacizumab.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi bevacizumab non dovrebbe essere associato a radioterapia e temozolomide	Negativa debole

A settembre 2014 EMA non ha approvato il trattamento con bevacizumab nei pazienti con GBM di nuova diagnosi.

Q7: Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi è indicato l'uso di cilengitide in associazione a radioterapia e temozolomide?

La cilengitide, un inibitore delle integrine, è stato sviluppato mediante due studi, il primo su pazienti metilati (CENTRIC, fase III), il secondo su pazienti non metilati (51 CORE, fase I/II).

Uno studio multicentrico di fase III (CENTRICEORTC 26071-22072), pubblicato da Stupp et al. nel 2014, ha randomizzato 545 pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi e MGMT metilato a ricevere un tratta-

to con Cilengitide (inibitore selettivo delle integrine $\alpha v\beta 3$ e $\alpha v\beta 5$) in aggiunta al trattamento standard (chemio radioterapia concomitante con temodal seguita da temodal di mantenimento) vs trattamento standard. L'OS era l'endpoint primario dello studio.

I risultati finali sono negativi, in quanto cilengitide non ha dimostrato un prolungamento nè di sopravvivenza globale, nè di PFS. OS mediana di 26,3 mesi in entrambi i bracci ($p=0.86$), PFS mediana di 13,5 mesi nel braccio con CIL vs 10,7 mesi nel braccio di controllo, $p=0.48$ (52).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi non deve essere somministrato cilengitide l'associazione a radioterapia e temozolomide	Negativa forte

11. Paziente anziano con GBM

Circa un terzo dei pazienti affetti da glioblastoma ha più di 60 anni alla diagnosi (53) e l'età media alla diagnosi sta lentamente aumentando, raggiungendo nel 2006 i 64 anni. L'età avanzata rappresenta il più importante fattore prognostico negativo nelle neoplasie cerebrali (55). Tale prognosi sembra essere legata a una diversità nelle caratteristiche genetico-molecolari tra pazienti anziani ed adulti.

La mediana di sopravvivenza di questi pazienti è inferiore all'anno.

11.1 Trattamento postchirurgico

Q8: Nei pazienti con più di 65 anni è indicato associare alla radioterapia ipofrazionata un trattamento con temozolomide concomitante ed adiuvante?

Nel 2016 Perry et al. ha pubblicato i risultati di uno studio multicentrico di fase III (CCTG CE.6 – EORTC 26062-22061 – TROG 08.02) in cui 562 pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi, età ≥ 65 anni e PS=0-2 sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con radioterapia ipofrazionata (40Gy in 15 frazioni) da sola oppure associata a temozolomide 75mg/m², seguita da chemioterapia adiuvante.

OS e PFS erano endpoint co-primari dello studio. Endpoint secondari erano invece la valutazione della qualità di vita (QoL) e la safety.

Questo studio ha mostrato un aumento di sopravvivenza (9.3 vs 7.6 mesi, HR=0.67, 95%CI: 0.56 – 0.80; $p<0.0001$) e di PFS (5.3 vs 3.9 mesi, HR=0.50, 95%CI: 0.41 – 0.60; $p<0.0001$). Tale vantaggio in sopravvivenza è stato particolarmente rilevante per i pazienti con MGMT metilato (13.5 vs 7.7 mesi, HR=0.53, 95%CI: 0.38 – 0.73; $p=0.0001$). Il vantaggio in sopravvivenza è stato ottenuto senza sacrificare la qualità della vita e con un profilo di tossicità gestibile.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti con più di 65 anni è indicato associare alla radioterapia ipofrazionata un trattamento con temozolomide concomitante ed adiuvante?	Positiva debole

11.2 Altri studi del trattamento postoperatorio

1. Nel paziente anziano >70 anni con PS $\geq$ 70 la radioterapia (50 Gy/25F) associata alla terapia di supporto determina un aumento significativo della sopravvivenza rispetto al solo trattamento di supporto (29.1 vs 16.9 settimane, $p=0.002$), senza un aumento di eventi avversi, né un peggioramento degli indici di qualità di vita, di attività neuropsicologica e cognitiva (58).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Nei pazienti con più di 70 anni il trattamento radioterapico dovrebbe essere utilizzato come terapia postchirurgica. (59)	Positiva forte

2. Uno studio randomizzato condotto su 100 pazienti anziani (≥ 60 anni) affetti da glioblastoma non ha dimostrato differenze significative nella sopravvivenza dopo trattamento con radioterapia standard (60Gy/30F) o ridotta (40Gy/15F), dimostrando una sopravvivenza mediana di 5 mesi su pazienti >60 anni (60).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nel paziente anziano, la radioterapia ipofrazionata può essere considerata il trattamento di scelta considerata l'eguale efficacia rispetto alla radioterapia a dose piena. (60)	Positiva debole

3. Nello studio di fase III, di non-inferiorità, NOA08 i cui pazienti anziani (>65 anni) affetti da glioblastoma e astrocitoma anaplastico sono stati assegnati a ricevere radioterapia a dose piena (60 Gy in 30 frazioni) o temozolomide dopo chirurgia. Questo studio ha mostrato la non inferiorità di temozolomide rispetto al trattamento radioterapico. (23)
4. Nello studio di fase III NORDIC, 291 pazienti anziani (età>60 anni) sono stati randomizzati a ricevere temozolomide schedula classica o radioterapia ipofrazionata (34 Gy in 10 frazioni in 2 settimane) verso radioterapia standard (60 Gy in 30 frazioni in 6 settimane). La sopravvivenza è stata significativamente migliore nei pazienti che hanno ricevuto temozolomide (27%, OS mediana: 8.3 mesi) rispetto a quelli che hanno ricevuto radioterapia a dose piena (17%, OS mediana: 6.0 mesi, $p=0.01$), ma non era significativamente differente fra radioterapia ipofrazionata (23%, OS mediana: 7.5 mesi) e radioterapia a dose piena ($p=0.24$). Non è stata riscontrata differenza fra temozolomide e radioterapia ipofrazionata ($p=0.12$). L'analisi del sottogruppo dei pazienti con età>70 anni ha mostrato che la sopravvivenza mediana era di 9 mesi per il braccio di temozolomide, 7 mesi per il braccio di RT ipofrazionata e 5,2 mesi per il braccio di radioterapia standard. (61).

NOTA BENE - Come già evidenziato in precedenza, il trattamento radioterapico considerato standard per i pazienti anziani affetti da glioblastoma di nuova diagnosi è la radioterapia ipofrazionata (40 Gy in 15 frazioni). Nessuno dei 2 sovraccitati studi (23, 61) ha pianificato a priori un confronto fra temozolomide e tale trattamento radioterapico.

Non viene pertanto espressa la Forza della raccomandazione relativa.

12. Trattamento alla recidiva

La recidiva è un evento pressochè inevitabile. Alla sua comparsa, dopo chirurgia e radioterapia, vi sono diverse possibilità di chemioterapia; tuttavia, in pazienti con performance status scaduto, la sola terapia di supporto è preferibile.

In pazienti con intervallo libero di molti mesi dopo terapia adiuvante con temozolomide, il ri-trattamento con questo farmaco può essere considerato così come il trattamento con fotemustina (PFS a 6 mesi pari a 20,9%): 75 mg/mq i giorni 1,8,15 (fase di induzione) seguiti, dopo 5 settimane, da 100 mg/mq ogni 3 settimane (mantenimento) (67), o con altre nitrosouree (schema PCV, 20).

Q9: L'utilizzo delle schedule alternative di temozolomide potrebbe essere applicato nella pratica clinica?

L'utilizzo di schedule di temozolomide alternative è stato ampiamente valutato in studi di fase II non controllati con risultati contraddittori (68, 69, 70, 71, 72, 73).

In 2 recenti studi randomizzati di fase III schedule alternative di temozolomide non hanno dimostrato una efficacia significativa sia dopo il trattamento chemioradioterapico (75), sia alla recidiva dopo radioterapia (20). In particolare lo studio di fase III che ha randomizzato pazienti con recidiva di glioblastoma a ricevere chemioterapia con procarbazine/lomustina/vincristina (PCV) o temozolomide, quest'ultima con schedula di 5 ogni 28 oppure 21 ogni 28 giorni, non ha mostrato differenza significativa tra i due trattamenti (PCV vs temozolomide), pur emergendo una superiorità della schedula tradizionale su quella alternativa (20).

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	L'utilizzo delle schedule alternative di temozolomide non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (Gilbert M J Clin Oncol 2013, Brada J Clin Oncol 2010) <i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia di schedule alternative di temozolomide", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere appendice).</i>	Negativa forte

12.1 Farmaci a bersaglio molecolare

Sono stati condotti studi su farmaci con azione su bersagli molecolari quali EGFR (gefitinib ed erlotinib), inibitori multi-target (vandetanib, sunitinib, dasatinib) senza nessuna chiara dimostrazione di efficacia superiore ai trattamenti citotossici (75, 76, 77, 78, 79, 81), così come altri farmaci di nuova generazione (sagopilone) (80) o combinazioni di nuovi agenti.

Altre esperienze pubblicate riguardano la combinazione di farmaci biologici tra loro (studi di fase I/II), come ad esempio l'associazione di (lapatinib e pazopanib, erlotinib e sorafenib, sorafenib e temsirolimus) (83, 84, 85).

12.2 Bevacizumab

Bevacizumab è stato approvato provvisoriamente dalla Food and Drug Administration per il trattamento nella recidiva di glioblastoma sulla base di 2 studi di fase II.

Nel primo studio di fase II non controllato, promosso dal National Cancer Institute, in cui 48 pazienti con recidiva di glioblastoma già fortemente pre-trattati ricevevano bevacizumab in monoterapia, cui veniva associato irinotecan alla progressione: la PFS a 6 mesi fu del 29%, 31 settimane la sopravvivenza mediana, 35% la quota di risposte obiettive (87); ulteriori dati emersero da un altro studio di fase II: 167 pazienti venivano randomizzati a ricevere bevacizumab o bevacizumab e irinotecan (88); il tasso di risposte obiettive fu di 28,2% e 37,8% rispettivamente; la sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi pari al 42,6% e 50,3%, la sopravvivenza globale pari a 9,2 e 8,7 mesi.

EMA non ha invece concesso l'autorizzazione ritenendo insufficiente la qualità dei dati presentati per la mancanza del braccio di controllo e per l'inadeguatezza dei tradizionali criteri di valutazione della risposta alla terapia con farmaci antiangiogenetici (89).

Due studi randomizzati di fase II hanno valutato il ruolo di bevacizumab nei glioblastomi alla recidiva:

lo studio BELOB a 3 bracci di trattamento (lomustina o bevacizumab o combinazione lomustina/bevacizumab) (90), lo studio italiano AVAREG a 2 bracci (fotemustina o bevacizumab)

Questi studi hanno suggerito la sostanziale sovrapponibilità, in termini di sopravvivenza, di bevacizumab alla chemioterapia di II linea. La combinazione di bevacizumab e chemioterapia ha prodotto risultati numericamente superiori e ha portato EORTC a confrontare tale combinazione contro lomustina, in uno studio di fase III (EORTC 26101), non ancora pubblicato per esteso.

La combinazione del bevacizumab ad altri agenti chemioterapici, quali il carboplatino (studio CABARET) non è altrettanto promettente: l'aggiunta del carboplatino al bevacizumab non sembra modificarne infatti l'efficacia (PFS-6: 26% per la combinazione versus 24% per bevacizumab agente singolo) (92).

12.3 Reintervento chirurgico

Il re-intervento può rappresentare un'opzione, ma è spesso gravato da maggiore morbidità in rapporto all'estensione di malattia e ai trattamenti precedenti e non vi sono chiari dati in termini di impatto sulla sopravvivenza. Sono stati identificati alcuni parametri predittivi di una maggiore sopravvivenza e qualità di vita: età <70 anni), KPS > 70, istologia non glioblastoma, intervallo dal primo intervento > 6 mesi, assenza di deficit neurologici (92).

13. Gliomi anaplastici

Secondo la recente classificazione WHO 2016, i gliomi anaplastici vengono suddivisi in base alla istologia (astrocitoma anaplastico ed oligodendroglioma anaplastico) e alla presenza o meno della mutazione di IDH.

13.1 Astrocitoma anaplastico

L'asportazione chirurgica, la più ampia possibile, e la radioterapia conformazionale (59.4 Gy) sono i cardini del trattamento.

L'utilizzo della chemioterapia con temozolomide concomitante alla radioterapia ed adiuvante non ha mostrato vantaggi rispetto alla sola radioterapia in un'ampia analisi retrospettiva condotta dall'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) (94).

In metanalisi, la chemioterapia adiuvante con nitrosouree conferisce un vantaggio statisticamente significativo di sopravvivenza nei pazienti con glioma maligno (gliomi anaplastici e glioblastoma) già operato e radio-trattato. L'incremento assoluto varia dal 5 al 10% a due anni.(39, 40)

Lo studio CATNON (i cui dati sono stati presentati al congresso ASCO 2016 ma non ancora pubblicati per esteso) ha indagato il possibile ruolo della chemioterapia in 748 pazienti affetti da glioma anaplastico senza codelezione 1p/19q.

Questo studio di fase III ha randomizzato i pazienti in 4 bracci:

- a) sola RT (senza chemioterapia concomitante o adiuvante),
- b) RT con temozolomide concomitante (senza adiuvante),
- c) RT (senza concomitante) seguita da 12 cicli di temozolomide adiuvante,
- d) RT con temozolomide concomitante seguita da 12 cicli di temozolomide adiuvante.

In seguito ad una analisi ad interim preplanificata dopo il 41% degli eventi l'IDMC (Independent Data Monitoring Committee) ha raccomandato di rilasciare i dati sul ruolo della temozolomide adiuvante. Tali dati presentati al congresso ASCO 2016 hanno mostrato come 12 cicli di chemioterapia adiuvante con temozolomide incrementino la sopravvivenza a 5 anni (44,1 vs 55,9% HR: 0.645; 95%CI: 0,45 – 0,93, p=0.0014). I risultati Studi relativi alla implicazione di IDH sono ongoing. (3)

13.2 Oligodendroglioma anaplastico

Da tempo è noto che i gliomi ad origine oligodendrogliale sono altamente chemiosensibili allo schema PCV, che ha dimostrato di ottenere una percentuale di risposte complete del 17-38% e di risposte parziali del 38-46% (97, 98, 99), pur essendo gravato da tossicità ematologiche anche severe e di lunga durata.

Per decenni lo standard terapeutico è stato rappresentato da chirurgia radicale seguita da radioterapia (54-60 Gy in frazioni di 1.8-2 Gy) (34).

Il ruolo della chemioterapia adiuvante è stato valutato da diversi studi.

Due studi di fase III condotti rispettivamente dall'EORTC e dalla RTOG hanno esplorato il ruolo della chemioterapia con PCV prima (RTOG 9402) o dopo la radioterapia (EORTC 26951).

I dati a lungo termine di questi 2 studi (25), (96), hanno dimostrato un vantaggio clinicamente rilevante dall'aggiunta di PCV in termini di sia di PFS che di OS, apprezzabile in entrambi gli studi e tale vantaggio è risultato essere maggiore nei pazienti con codelezione 1p/19q.

Nello studio EORTC 26951, in cui la chemioterapia veniva erogata dopo la radioterapia il vantaggio di sopravvivenza era di circa un anno (42.3 mesi vs 30.6 mesi - HR 0.75, 95%CI: 0.60 - 0.95).

Nello studio RTOG 9402, nei 120 pazienti che presentavano codelezione 1p/19q, è stata dimostrata una OS di 14,7 anni nel braccio RT/PCV verso 7,3 anni nel braccio con sola RT.

Nello studio EORTC 26951 è stata analizzata anche la valenza della mutazione di *IDH1* e della metilazione del promotore del gene *MGMT*.

Lo studio ha dimostrato una correlazione sia della mutazione di *IDH1* sia di *MGMT* con PFS e OS indipendentemente dal trattamento ricevuto, confermando il ruolo prognostico e non predittivo di questi markers molecolari. (106)

Q10: La chemioterapia adiuvante dopo chirurgia e radioterapia potrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da tumori oligodendrogliali anaplastici?

Nel 2013 Van den Bent et al., 2013 ha pubblicato i risultati di uno studio multicentrico di fase III (EORTC 26951) su un campione di 368 pazienti con oligodendroglioma anaplastico di nuova diagnosi randomizzati a ricevere il solo trattamento radioterapico (59.4 Gy) o radioterapia seguita da 6 cicli di chemioterapia adiuvante con PCV. OS e PFS erano endpoint co-primari dello studio. Lo studio ha evidenziato un vantaggio in OS di circa 12 mesi (42.3 mesi vs 30.6 mesi - HR 0.75, 95%CI: 0.60 - 0.95) nel braccio che riceveva anche la chemioterapia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	La chemioterapia adiuvante dopo chirurgia e radioterapia può essere utilizzata nei pazienti affetti da tumori oligodendrogliali anaplastici	Positiva debole

Un altro studio ha valutato il ruolo dei trattamenti postchirurgici nei gliomi anaplastici (senza selezione istologica o molecolare): lo studio NOA-04 (Wick et al., 2009) ha randomizzato 318 pazienti affetti da glioma anaplastico a ricevere trattamento adiuvante con: A) radioterapia; B) chemioterapia con PCV (B1) o temozolomide (B2).

Alla progressione i pazienti del gruppo A (radioterapia) sono stati ulteriormente randomizzati a PCV o temozolomide mentre i pazienti del gruppo B1 e B2 sono stati trattati con radioterapia.

Questo studio non ha quindi utilizzato nessun braccio comprendente il trattamento con chirurgia → radioterapia → chemioterapia adiuvante.

L'endpoint primario dello studio era il TTF calcolato a progressione della sequenza di trattamenti (RT → chemioterapia alla PD vs chemioterapia → RT alla PD).

Lo studio non ha evidenziato differenze significative in termini di TTF (time to treatment failure) e sopravvivenza (21).

Nella stessa popolazione in studio è stato analizzato il valore prognostico delle alterazioni molecolari di *IDH1* e *MGMT*, confermando il valore prognostico positivo della mutazione di *IDH1* e della mutazione del promotore del gene *MGMT* nei pazienti affetti da glioma anaplastico.

Recentemente sono stati pubblicati i dati a lungo termine di tale studio (Wick et al., 2016). Non è stata dimostrata alcuna differenza in termini di PFS, OS e TTF nell'utilizzo di CT primaria (PCV o TMZ) versus RT dopo chirurgia indipendentemente dal sottogruppo istologico o molecolare.

Il dato più importante che emerge ulteriormente dalla analisi a lungo termine è relativo al fatto che la caratterizzazione molecolare ha maggior valore rispetto a quella istologica.

14. Gliomi a basso grado

14.1 Introduzione

I gliomi a basso grado sono un gruppo di tumori con caratteristiche cliniche, istologiche e molecolari differenti e includono tutte le forme astrocitarie ed oligodendrogliali di grado I (astrocitomi pilocitici) e II (astrocitomi, oligodendrogliomi e gliomi misti) della classificazione WHO. Rappresentano circa il 15% di tutti i tumori primitivi cerebrali ed il 30% dei gliomi nell'adulto. La sopravvivenza globale a 5 anni varia dal 58 al 72%, tuttavia hanno una tendenza a crescere in modo costante ed evolvono frequentemente in senso anaplastico, soprattutto nei soggetti di età superiore a 40 anni e negli astrocitomi gemistocitici (122).

Generalmente alla RM i gliomi di basso grado non presentano enhancement nelle sequenze T1 (possibile indice di focale trasformazione in alto grado), mentre sono iperintense nelle sequenze T2 e FLAIR.

La chirurgia è necessaria allo scopo di fornire tessuto per la conferma della natura neoplastica, la definizione di istotipo, grado di malignità e analisi molecolare. Una biopsia stereotassica è comunque opportuna nelle lesioni non aggredibili con chirurgia estesa.

14.2 Elementi di biologia molecolare

Recentemente la mutazione dei geni *IDH1/IDH2* è stata identificata come fattore prognostico favorevole indipendente (135,136) e la presenza di *IDH1/IDH2* wild-type identifica un sottotipo (<10%) di gliomi di basso grado a prognosi sfavorevole (137). Un ulteriore elemento di rilievo è lo stato di codelezione di cromosomi 1p e 19q che caratterizza gli oligodendrogliomi ed è associato ad una più lunga sopravvivenza.

Inoltre la metilazione del promotore di MGMT risulta essere predittiva di una più lunga sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale nei pazienti trattati con temozolomide (134).

14.3 Fattori di rischio

I principali fattori prognostici favorevoli sono (126, 127) secondo EORTC:

- Età < 40 anni,
- Assenza di deficit neurologici alla diagnosi,
- Dimensioni < 6 cm,
- Non superamento della linea mediana,
- Presenza di componente oligodendrogliale.

In relazione alla presenza di questi fattori prognostici EORTC ha sviluppato un modello prognostico recentemente validato che consente di classificare i pazienti come a basso ed alto rischio, con una sopravvivenza mediana di 10.8 vs. 3.9 anni ($p < 0.0001$), rispettivamente (128, 129, 130).

Secondo RTOG i fattori prognostici favorevoli invece sono:

- Età < 40 anni) e
- Chirurgia radicale

14.4 Terapia postchirurgica

Q11: La radioterapia adiuvante dopo chirurgia dovrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da gliomi a basso grado in presenza di fattori di rischio clinici?

Un trattamento radioterapico post-chirurgico precoce di 54 Gy in pazienti con glioma a basso grado ritarda la progressione (44 vs 37% a 5 anni), senza influenzare la sopravvivenza globale (63 vs 66% a 5 anni) rispetto ai pazienti trattati solamente al momento della progressione. I confronti randomizzati di 50.4 Gy vs 64.8 Gy (141) e 45 Gy vs 59.4 Gy (128) non hanno dimostrato significativi vantaggi di sopravvivenza a dosi superiori, con maggior incidenza di radionecrosi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
A	La radioterapia adiuvante (50.4 – 54 Gy) dopo chirurgia può essere utilizzata nei pazienti affetti da gliomi a basso grado in presenza di fattori di rischio clinici o radiologici, compatibilmente con le dimensioni del volume bersaglio (126)	Positiva debole

Q12: Il trattamento chemioterapico con schema PCV dovrebbe essere eseguito in pazienti con glioma a basso grado?

Lo studio randomizzato e controllato di fase III in aperto di Buckner et al, pubblicato sul NEJM nel 2016 ha arruolato 251 pazienti ad alto rischio secondo RTOG (età ≥ 40 anni e/o resezione subtotale o biopsia) affetti da astrocitoma, oligoastrocitoma o oligodendroglioma di grado 2.

126 pazienti sono stati randomizzati al braccio di sola radioterapia (54 Gy per 6 settimane) e 125 al braccio di radioterapia seguita da chemioterapia con schema PCV (6 cicli di CCNU [110 mg/m² per os al giorno 1 di ogni ciclo], procarbazine [60 mg/m² per os per 14 giorni dal giorno 8], e vincristina [1.4 mg/m² ev al giorno 8 e 29 di ogni ciclo], con cicli ogni 8 settimane).

E' stata condotta retrospettivamente l'analisi per la mutazione di IDH1 con indagine immunoistochimica e sono stati ottenuti risultati solo sul 45% dei pazienti.

Gli outcomes ritenuti critici per questo studio sono:

- sopravvivenza globale: risultata significativamente superiore per i pazienti trattati con radioterapia seguita da PCV (13.3 vs. 7.8 anni; HR: 0.59 [95% CI, 0.42–0.83]; $P = 0.003$).
- sopravvivenza libera da progressione: risultata significativamente superiore per i pazienti trattati con radioterapia seguita da PCV (10.4 vs 4.0 anni; HR: 0.50 [95% CI, 0.36–0.68]; $P < 0.001$)
- profilo di tossicità: solo il 56% dei pazienti assegnati a PCV è riuscito ad eseguire il trattamento come previsto nel protocollo. Il 64% dei pazienti ha avuto una tossicità ematologica di grado 3 o 4, il 12% dei pazienti ha avuto una tossicità gastrointestinale di grado 3.

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata come **molto bassa**. Sono state riscontrate problematiche legate sia alla validità interna sia alla validità esterna dei risultati.

I persi al follow-up (attrition bias) sono risultati sbilanciati tra i due gruppi (nel braccio con PCV sono il doppio rispetto al braccio con sola radioterapia).

Per quanto riguarda gli outcomes soggettivi, la mancanza del cieco può aver introdotto il bias di performance. Nel protocollo dello studio viene riportato che la progressione di malattia sarebbe stata confermata da una rivalutazione centrale, ma nel lavoro finale non è chiaro se i risultati riportati si riferiscono alla valutazione degli investigatori o a quella centrale; perciò è possibile che sia stato introdotto anche il bias di valutazione.

Le stime di OS e PFS dei pazienti con mutazione IDH1 R132H risultano, seppur statisticamente significative, imprecise dato che l'analisi si basa su un piccolo sottogruppo di pazienti (36 PCV vs 35 radioterapia).

Gli outcomes di danno risultano a loro volta imprecisi (vedi i sintomi costituzionali)

Anche la validità esterna dei risultati è minata dal fatto che, essendo lo studio datato (inizio arruolamento nel 1998), i criteri di inclusione dei pazienti nello studio sono diversi da quelli che oggi vengono considerati come beneficiari del trattamento (valutazione della resezione completa su base chirurgica vs TAC o MRI, criteri di rischio EORTC vs RTOG) e la valutazione della mutazione IDH1 con sola immunoistochimica può far perdere le mutazioni meno frequenti di questo gene – non-R132H e le mutazioni di IDH2.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Il trattamento chemioterapico con schema PCV può essere considerato caso per caso in base alle caratteristiche del singolo paziente. Il trattamento inoltre dovrebbe essere effettuato in centri ad alto volume per tipo di patologia e di elevata esperienza con lo schema.	Positiva debole

I risultati dello studio recentemente concluso EORTC 22033/26033 in pazienti con gliomi di basso grado randomizzati a ricevere temozolomide con schedula prolungata (21 giorni ogni 28) versus radioterapia, aiuteranno a capire il ruolo della chemioterapia upfront. Ad oggi sono disponibili solo i risultati di PFS, mentre per i dati di OS è necessario un follow up più lungo.

L'analisi preliminare di questo studio, dopo 246 eventi (su 707 pazienti registrati e 466 pazienti randomizzati) ha mostrato come l'utilizzo di temozolomide non aumenti il PFS rispetto alla radioterapia. L'analisi dei dati in funzione dello stato di 1p sembra suggerire una maggiore efficacia della radioterapia nei pazienti 1p intatti, mentre una possibile sovrapponibile efficacia in termini di PFS fra temozolomide e radioterapia nei pazienti 1p deleti.

14.5 Trattamento alla recidiva

Pazienti con astrocitomi diffusi recidivati, con comparsa di enhancement o ancora sintomatici dopo radioterapia possono trarre beneficio da un trattamento chemioterapico con nitrosouree (145) o temozolomide (146, 147, 148). Le risposte cliniche e/o radiologiche si possono verificare anche dopo molti mesi di terapia.

In pazienti recidivati o in progressione dopo PCV, temozolomide ha ottenuto una percentuale di risposte sovrapponibile al PCV ma con minore tossicità (99, 101, 102, 103).

Pazienti in progressione sia a PCV che temozolomide possono ottenere stabilizzazioni anche di lunga durata con carboplatino e epipodofillotossine (104).

14.6 Gliomatosis cerebri

In pazienti con quadri particolarmente diffusi (gliomatosis cerebri) il trattamento di scelta è rappresentato dalla chemioterapia con temozolomide a schedula standard in quanto schedule intensificate non hanno dimostrato alcun vantaggio ma solamente un aumento di tossicità (149), invece del trattamento radioterapico (150, 151).

Una rapida ricrescita, precocemente sintomatica, con enhancement alla RM è sospetta per evoluzione ad alto grado, e pone indicazione alla radioterapia, se non precedentemente eseguita, oppure alla chemioterapia per i pazienti precedentemente irradiati.

15. Follow Up

Il programma di follow-up deve necessariamente tenere conto dell'aggressività istologica della neoplasia.

Pazienti sottoposti a terapia primaria potrebbero essere sottoposti a controlli di follow-up con visita clinica, esami bioumorali con dosaggio dell'antiepilettico (ove dosabile e ritenuto necessario) e RM cerebrale con gadolinio; mancano però studi che confermino un miglioramento della sopravvivenza in caso di precoce riconoscimento di recidiva/progressione in fase asintomatica.

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

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

Schema riassuntivo del timing di follow up per i tumori gliali

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

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

16. Terapia di supporto

Q13 .I pazienti con tumore cerebrale primitivo o metastatico senza una storia di crisi epilettiche dovrebbero ricevere terapia profilattica antiepilettica?

I pazienti con tumore cerebrale ed episodi epilettici richiedono una terapia anti-epilettica per l'alto rischio di recidiva delle crisi epilettiche. Per il migliore profilo di tollerabilità e minori interazioni farmacologiche sono da preferire i nuovi farmaci antiepilettici in monoterapia come il topiramato, lamotrigina, lacosamide, leviracetam o pregabalin, con controlli dei livelli plasmatici laddove eseguibili (111, 112, Rossetti et al; *levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy..Neuro Oncol 2014*).

Tre metanalisi e revisioni sistematiche della letteratura hanno dimostrato come non ci sia un vantaggio della terapia profilattica nel ridurre l'insorgenza delle crisi epilettiche in pazienti non aventi una precedente insorgenza di crisi epilettiche[1-3].

La prima metanalisi[1] ha analizzato 5 trials confermando nessun beneficio della terapia profilattica a 1 settimana e a 6 mesi di follow up in pazienti con tumore cerebrale primitivo o metastatico privi di storia epilettica.

Una successiva metanalisi della Cochrane ha allo stesso modo escluso qualsiasi beneficio dalla terapia profilattica nel prevenire e ridurre le crisi epilettiche. Al contrario, ha evidenziato come ci possa essere un aumento degli effetti avversi dovuti ai farmaci antiepilettici (RR 6.1', 95% CI 1.10 – 34.63, p=0.046).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	I pazienti con tumore cerebrale primitivo o metastatico senza una storia di crisi epilettiche non dovrebbero ricevere terapia antiepilettica profilattica	Positiva forte

In passato e' stato ipotizzato che l'utilizzo dell'acido valproico durante la radioterapia in pazienti con glioblastoma potesse migliorare la sopravvivenza globale (117, 118); una recente metanalisi di quattro studi randomizzati non ha dimostrato nessun vantaggio in termini di sopravvivenza né con l'uso dell'acido valproico e né con il levetiracetam (Happold C et al. Does Valproic Acid o Levetiracetam.. JCO 2016).

Profilassi anti-trombotica: è noto che i pazienti con tumore cerebrale hanno un rischio assoluto superiore al 20% di sviluppare episodi tromboembolici (119).

Il rischio dipende da numerosi fattori quali l'età, l'obesità, le caratteristiche del tumore, il grado di immobilità, la familiarità, la chirurgia recente, l'uso di steroidi e della chemioterapia (*Jenkins EO et al. Venous thromboembolism in malignant gliomas. J Thromb Haemost 2010; Edwin NC et al. Recurrent venous thromboembolism in glioblastoma. Thromb Res 2016*). Tutti i pazienti con neoplasia cerebrale dovrebbero essere valutati per il rischio tromboembolico ed eventualmente ricevere una profilassi anti-trombotica con eparine a basso peso molecolare.

Esiste dimostrazione che la profilassi antitrombotica post-chirurgica con eparine a basso peso molecolare riduce l'incidenza di questi fenomeni senza aumentare in modo significativo il rischio di emorragia cerebrale (120); la profilassi antitrombotica post-chirurgica viene utilizzata generalmente fino a mobilitazione del paziente. L'uso prolungato della profilassi antitrombotica sembra non sia vantaggiosa nel ridurre gli eventi tromboembolici a fronte di un maggior rischio di sanguinamento (*Perry J et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial.. J Thromb Haemost 2010*).

Il **trattamento** delle trombosi venose profonde e/o embolia polmonare nei pazienti con tumore cerebrale è sovrapponibile a quello standard, anche se si tende a preferire l'utilizzo delle eparine a basso peso molecolare per la mancanza di interazione con altri farmaci e la mancata necessità di monitorare il livello di

coagulazione. Inoltre, sebbene non ci siano studi di confronto nei soli pazienti con tumore cerebrale, l'eparina a basso peso molecolare sembra più vantaggiosa nel ridurre la comparsa di un nuovo evento tromboembolico rispetto al warfarin nei pazienti oncologici (*Lee AY et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin...N England J Med 2003*). L'utilizzo di filtri cavali appare gravato da un maggiore tasso di complicanze locali e di recidive (121).

Terapia antiedemigena: una elevata percentuale di pazienti con tumori cerebrali sviluppano edema cerebrale con comparsa dei sintomi da ipertensione endocranica quali cefalea, vomito e deficit neurologici. I pazienti sintomatici richiedono un trattamento con glucocorticoidi (*Salvador E et al. Glucocorticoids and endothelial cell.. Cell Tissue Res. 2014*). Il desametazone è il farmaco di scelta a causa della sua lunga emivita, l'elevata attività glucocorticoide e la bassa potenza mineralcorticoide.

Non esistono delle linee guida standardizzate per l'uso della terapia steroidea in pazienti con tumori cerebrali e spesso la terapia varia a seconda delle caratteristiche del paziente. Generalmente, nei casi più gravi la terapia steroidea può iniziare con 16mg di desametazone al giorno suddivisi in 2 somministrazioni o anche dose singola (*Ryken TC et al. The role of steroids in the management of brain metastases..j Neurooncol 2010*). Può essere associato anche il Mannitolo; la soluzione di Mannitolo 18% può essere somministrata al dosaggio di 1g/Kg e ripetuto ogni 6-8 ore (*Jafar JJ et al. The effect of mannitol on cerebral...J neurosurg 1986*).

Nei casi meno gravi si può utilizzare desametazone 4-8mg/die. Per evitare i gravi effetti collaterali degli steroidi è importante utilizzare il dosaggio steroideo più basso possibile; inoltre, dopo aver ottenuto la risposta terapeutica occorre ridurre gradualmente il dosaggio steroideo.

Gli steroidi sono comunemente utilizzati anche a scopo profilattico prima dell'intervento chirurgico e durante il trattamento radioterapico.

Le gravi complicanze dovute alla terapia steroidea possono essere l'osteoporosi, l'ipertensione, il diabete, la miopatia, l'immunosoppressione e i disturbi psichiatrici (*Roth et al. Corticosteroid use in neuro-oncology..Neuro-Oncology Practice, 2015*).

17. Tumori endodimali

I tumori endodimali intracranici rappresentano < 3.5% delle neoplasie cerebrali (153). Le informazioni disponibili provengono prevalentemente da serie retrospettive, numericamente poco consistenti, osservate in periodi di tempo lunghi e spesso inclusive di pazienti sia adulti sia pediatrici.

Conseguentemente, l'interpretazione dei risultati e la definizione di linee guida è particolarmente problematica.

I tumori endodimali sono più frequentemente sottotentoriali (60-80%), soprattutto localizzati nel quarto ventricolo. La seconda localizzazione più frequente è il ventricolo laterale, seguita dal terzo ventricolo (153-154).

Il quadro clinico è variabile a seconda della sede e delle dimensioni della lesione.

Gli endodimomi intraventricolari spesso si presentano con segni e sintomi di ipertensione endocranica per idrocefalo dovuto all'effetto massa della lesione o all'ostruzione della via liquorale. A seconda della sede anatomica, si aggiungeranno sintomi e segni neurologici focali (154).

In caso di lesione in fossa cranica posteriore la sintomatologia d'esordio può essere rappresentata anche da paresi dei nervi cranici, deficit cerebellari e/o torcicollo per infiltrazione della porzione superiore del midollo cervicale.

L'incidenza di disseminazione spinale dipende dalla sede (1.6% per lesioni sopratentoriali vs 9.7% per lesioni sottotentoriali) e del grado (2-4.5% per tumori differenziati vs 8-20% per tumori anaplastici) (154).

Secondo la classificazione WHO si distinguono in:

Ependimomi di grado I	Mixopapillare (di pertinenza della regione cono-cauda-filum terminale) Subependimoma (forma intraventricolare, a lenta crescita con prognosi favorevole) Mitosi rare o assenti
Ependimomi di grado II	Varianti • A cellule chiare • Papillare • Tanicitica Cellularità moderata; mitosi rare. Presenza di pseudorosette perivascolari e, meno frequentemente, rosette ependimali
Ependimomi anaplastici (grado III)	Ipercellularità, atipie nucleari, mitosi frequenti, possibilità di proliferazione microvascolare e di necrosi a pseudopalizzata. Presenza di rosette perivascolari
Ependimoblastomi	Sono tumori embrionali, devono essere distinti dagli ependimomi anaplastici

Nella classificazione WHO 2016 i tumori primitivi neuroectodermici (PNET), devono essere distinti dall'ependimoma sopratentoriale caratterizzato dal gene di fusione RELA.

Gli ependimomi di grado II intramidollari sono frequentemente associati a NF2, compaiono nella seconda e terza decade di vita e sono generalmente guaribili con sola terapia chirurgica. La loro evoluzione clinica, quando associati a NF2, può essere indolente e ci si può limitare alla sorveglianza neuroradiologica senza procedere alla rimozione chirurgica. In ogni caso di sospetto ependimoma spinale apparentemente isolato occorre escludere altre manifestazioni della possibile malattia genetica.

17.1 Fattori prognostici

Non esistono fattori prognostici universalmente accettati. Età, sesso, sede, dimensioni della neoplasia e radicalità delle sue resezioni sono identificati come i principali fattori prognostici indipendenti (137, 153, 155-157 – **Livello di evidenza 2+**)

Le pazienti di sesso femminile sembrano avere una prognosi migliore rispetto ai maschi (153).

I pazienti adulti sembrerebbero avere una sopravvivenza a 5 anni migliore rispetto ai bambini (55-90% versus 14-60%). Tra i pazienti adulti, l'età <40 anni è stata indicata come fattore prognostico favorevole da alcuni autori (155), mentre altri non hanno trovato differenze di sopravvivenza utilizzando altri cut-off d'età (50-55 anni) (137, 156).

La sede della neoplasia è un altro fattore prognostico controverso: secondo alcuni autori la sede sottotentoriale sarebbe sfavorevole [137,162]. Al contrario, in una recente analisi condotta su oltre 1300 pazienti registrati (155), i pazienti con localizzazione in fossa cranica posteriore hanno avuto una sopravvivenza significativamente migliore rispetto alle forme sovratentoriali (153).

L'estensione della resezione chirurgica è da molti autori considerata un fattore prognostico indipendente (137,164-166). Secondo alcuni non sussisterebbe invece una relazione significativa con la sopravvivenza ma, in questo caso, la mancanza di evidenza potrebbe essere dovuta alla scarsa affidabilità della valutazione soggettiva del grado di asportazione chirurgica. Una valutazione RM postoperatoria (entro 48 ore dall'intervento) può individuare la presenza di tumore residuo che, in casi selezionati, potrebbe essere sottoposto ad un immediato reintervento.

Il grado istologico II secondo classificazione WHO correla con miglior sopravvivenza [153,159,161,166]. La sopravvivenza a 5 anni e la mediana per gli ependimomi sono il 55-87% e 150 mesi, mentre per gli ependimomi anaplastici è 10-47% e circa 50 mesi (153).

La relazione tra grado di malignità e sopravvivenza non è sempre chiara a causa anche delle diverse definizioni di anaplasia utilizzate nelle varie casistiche, delle frequenti discrepanze diagnostiche tra i patologi, delle discrepanze tra gli aspetti di anaplasia ed il comportamento biologico, delle problematiche relative al campionamento della malattia e dell'inclusione, in alcune casistiche, degli ependimoblastomi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
C	L'asportazione chirurgica radicale è il trattamento standard e può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione purché non comprometta la funzione neurologica (137, 157)	Positiva debole
C	Nei pazienti affetti da tumori ependimali, specie in caso di ependimoma di grado III, la radioterapia postoperatoria può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per ridurre l'incidenza di recidive locali (154,158,159)	Positiva debole
C	Il volume del trattamento radioterapico può essere limitato al letto operatorio e all'eventuale malattia macroscopica residua. L'irradiazione craniospinale è da considerarsi per i pazienti con evidenza di malattia disseminata. (158,159,163-167).	Positiva debole
C	La dose di RT di 50-54 Gy per le lesioni a basso grado e di 54-60 Gy per quelle ad alto grado può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (155, 156, 158, 159, 163).	Positiva debole

17.2 Trattamento postoperatorio

Il mancato controllo locale è il motivo principale della scarsa sopravvivenza. Per tale motivo la radioterapia può avere un ruolo fondamentale nel trattamento di questi pazienti. Tutti gli studi sulla radioterapia postchirurgica degli ependimomi dell'adulto sono retrospettivi e descrittivi senza che sia possibile conoscere i criteri di selezione per il trattamento. Conseguentemente, non si possono ricavare raccomandazioni certe sulle indicazioni al trattamento radioterapico postoperatorio (154,162).

Da numerosi studi retrospettivi, si evince un miglioramento significativo della sopravvivenza per i pazienti trattati con radioterapia, passando da valori di sopravvivenza a 5 anni dello 0-27% al 36.5-87% (154,158,159).

Nell'analisi condotta sui dati dell'USA National Cancer Database, non sono stati individuati vantaggi di sopravvivenza nei pazienti irradiati, indipendentemente dal grading e dall'estensione della chirurgia (153). Non è tuttavia possibile escludere bias di selezione nell'assegnazione della terapia al fine di valutare l'impatto sulla sopravvivenza della terapia radiante.

Nel 2009 sono stati pubblicati dati relativi a 2408 casi di ependimomi, presi dal database Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) (161). In questa popolazione, che comprendeva il 68.6% di pazienti in età adulta (superiore a 19 anni), ependimomi differenziati (88.5%) e anaplastici (11.5%), la radioterapia non era correlata ad una miglior sopravvivenza nell'intera coorte ma c'erano dei vantaggi significativi nei tumori localizzati in sede critica (tronco encefalico e ventricoli) e nei casi con resezione parziale (PFS a 10 anni 65% vs 56%; (p=0.024, HR=1.748).

Metellus et al (137) hanno pubblicato nel 2010 i risultati di uno studio retrospettivo multicentrico francese su una casistica di 114 pazienti affetti da ependimoma di grado II. Nei pazienti con resezione incompleta la RT postoperatoria era associata ad un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale ($p=0.005$) e di sopravvivenza libera da malattia ($p=0.002$). Tuttavia, in altre casistiche non hanno redimostroato alcun vantaggio nell'impiego di radioterapia postoperatoria nei casi con resezione non radicale (162).

In assenza di elevati livelli di evidenza, l'indicazione all'impiego della radioterapia negli ependimomi di grado II, resecati in modo macroscopicamente radicale deve essere preso discusso su base individuale in funzione dei fattori di rischio (163).

Nei tumori di grado III il trattamento radiante postoperatorio viene comunemente utilizzato a prescindere dall'estensione della chirurgia (163).

Dal momento che la sede tipica di recidiva di malattia è predominantemente locale, è indicato un trattamento focale sulla sede della lesione. Non c'è necessità di indicazione a trattamenti precauzionali sull'intero encefalo o sull'intero asse cranio-spinale in considerazione del basso rischio di disseminazione leptomeningea (158,159,163-167). L'irradiazione craniospinale (CSI) è da riservare infatti a casi con malattia disseminata nel liquor.

Nonostante non si possano trarre dall'analisi della letteratura raccomandazioni solide sull'estensione del CTV, il volume irradiato dovrebbe comprendere il letto operatorio ed eventuali residui macroscopici di malattia con un margine di 1 cm (168-169).

L'irradiazione craniospinale (CSI) è da riservare a casi con malattia disseminata nel liquor. A causa dell'eterogeneità delle dosi somministrate nelle varie esperienze cliniche, è problematico formulare raccomandazioni solide in merito.

In casistiche restrospective comprendenti pazienti adulti affetti da ependimomi differenziati e anaplastici, sono state prescritte dosi mediane comprese tra 50.4 e 54 Gy (155, 156, 158, 159, 163).

In generale, viene indicata una dose totale di 50.4-54 Gy per gli ependimomi di grado II, e ≥ 54 Gy, più spesso pari a 59.4/60 Gy per gli ependimomi di grado III (155, 163).

I casi con malattia disseminata a livello leptomeningeale o spinale dovrebbero ricevere un'irradiazione cranio-spinale con dosi comprese tra 30 e 36 Gy (155, 164, 169).

Il ruolo della chemioterapia postoperatoria non è stato valutato nell'adulto e non ci sono perciò indicazioni al suo utilizzo (163).

17.3 Trattamento della recidiva

Alla comparsa di recidiva, i pazienti devono essere ristadiati con RM dell'intero asse poiché la disseminazione leptomeningeale è un evento frequente (fino al 30% nei tumori di grado III) (163).

In caso di recidiva locale è indicata una rivalutazione chirurgica. Può inoltre essere considerata la reirradiazione con tecniche convenzionali o radiochirurgiche.

La chemioterapia con schemi contenenti cisplatino, nitrosouree o temozolomide può essere indicata per il trattamento delle recidive dopo chirurgia e radioterapia (170-175). Esistono alcune segnalazioni della possibile efficacia del bevacizumab (176).

17.4 Follow-Up

Il follow-up con RM seriate deve essere eseguito regolarmente anche alla luce del fatto che le riprese di malattia possono essere asintomatiche fino al 43% dei casi (177). La frequenza del follow-up dipende dai fattori prognostici, quali grado di malignità, età e performance status (154).

18. Neoplasie della pineale

La maggior parte delle neoplasie che insorgono nella regione pineale (0.8% dei tumori cerebrali) sono prevalentemente neoplasie a cellule germinali (50%), gliomi e gangliocitomi (25%), mentre le forme pineali propriamente dette (15%) sono molto rare nell'adulto, insorgono nelle II o III decade, e vengono comunemente suddivise in pinealocitomi (grado II, non diffondono nel liquor, sopravvivenza a 5 anni

≥85%), pinealoblastomi (grado IV, frequente disseminazione liquorale, sopravvivenza a 5 anni < 60%), neoplasie a cellule pineali a differenziazione intermedia (186) e tumori papillari della regione pineale, recentemente descritti (grado II o III, 187). Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate da idrocefalo ostruttivo e disturbi della motilità oculare (sindrome di Parinaud). Attualmente per le masse della regione pineale viene raccomandato di ottenere l'istologia tutte le volte che è possibile, di eseguire una stadiazione basata sull'imaging (RMN cerebro-spinale con gadolinio), la citologia del liquor ed il dosaggio di α -FP e di β -HCG su liquor e siero (α -FP e β -HCG entrambi elevati depongono per una neoplasia germinale non seminomatosa, la sola elevazione di β -HCG per il seminoma). Le dimensioni della neoplasia, il grado istologico e la disseminazione liquorale rappresentano i principali fattori prognostici. Data la loro rarità, non esiste un consenso su quale sia il trattamento ottimale. Tuttavia per i tumori a basso grado (pinealocitomi e neoplasie pineali a differenziazione intermedia) la resezione chirurgica completa rappresenta il trattamento cardine (188). La resezione chirurgica è tecnicamente complessa, in genere viene eseguita per via sottotentoriale e sovracerebellare oppure sopratentoriale sotto-occipitale, ed è generalmente curativa nei pinealocitomi ben differenziati. La chirurgia va particolarmente considerata in presenza di tumori di grosse dimensioni, che abbiano determinato ostruzione delle vie liquorali con conseguente idrocefalo ed ipertensione endocranica. Il trattamento delle forme intermedie richiede un approccio integrato di chirurgia, radioterapia eventualmente comprensiva dell'asse cranio-spinale (30-36 Gy) con boost (15-20 Gy) sulla regione pineale e in casi particolari con chemioterapia con derivati del platino (pre o post-radioterapia) (3) (189, 190). La scarsità delle casistiche pubblicate non consente di stabilire la migliore sequenza di trattamento.

L'esperienza clinica è scarsa nei rari tumori papillari della regione pineale e non vi è un trattamento standardizzato. Tuttavia mostrano una frequente tendenza a recidivare (51.6%) (191), pertanto è valutato un trattamento aggressivo locale con chirurgia massimale e radioterapia adiuvante, anche se i dati in letteratura su beneficio di una radioterapia adiuvante sono contrastanti (191, 192). Più recentemente sono stati riportati singoli casi di riposta alla gammaKnife o alla radioterapia esclusiva, che suggeriscono una radiosensibilità dei tumori papillari (193, 194). Le neoplasie germinali pineali possono essere associate a una seconda neoplasia soprasellare (tumori multipli della linea mediana).

L'irradiazione cranio-spinale è indicata anche nei casi con diffusione sub-ependimale. Non è dimostrato che la chemioterapia possa consentire di limitare la RT al volume "locale", anche se questo è verosimile (195).

19. Medulloblastoma dell'adulto

E' raramente riscontrato nell'età adulta, generalmente con maggiore frequenza tra i 21 e 40 anni, insorge nella fossa cranica posteriore e si manifesta prevalentemente con ipertensione endocranica associata a sindrome cerebellare. Ha elevata tendenza alla disseminazione liquorale, fino al 40% dei casi.

La RM cerebrale pre e post chirurgica (post chirurgica eseguita entro 48 ore dalla chirurgia), la RM spinale (possibilmente pre chirurgica) e l'esame citologico del liquor (eseguito 15 giorni dopo la chirurgia) costituiscono gli esami fondamentali, in base ai quali viene definito lo stadio M secondo Chang (196), mentre lo stadio T non ha più rilevanza prognostica:

T1:	Tumore < 3cm, limitato al verme cerebellare o al tetto del IV ventricolo o all'emisfero cerebellare
T2:	Tumore > 3 cm che invade una struttura adiacente o parzialmente il IV ventricolo
T3a:	Tumore che invade due strutture adiacenti o riempie completamente il IV ventricolo con estensione all'acquedotto di Silvio, forami di Magendie o Luschka, producendo idrocefalo interno
T3b:	Tumore che insorge dal pavimento del IV ventricolo e che lo riempie
T4:	Tumore che si diffonde lungo l'acquedotto di Silvio per invadere il III ventricolo, il mesencefalo oppure, in basso, il midollo spinale cervicale

M0:	Assenza di metastasi
M1:	Liquor citologicamente positivo
M2:	Disseminazione nodulare al cervelletto, spazio subaracnoideo cerebrale o IV ventricolo
M3:	Diffusione nodulare allo spazio subaracnoideo spinale
M4:	Metastasi esterne al SNC

Oltre alle varianti istologiche ormai consolidate (classico, anaplastico, desmoplastico/nodulare, con estesa nodularità, a grandi cellule/anaplastico) esistono quattro gruppi molecolari definiti nei tumori pediatrici: WNT, SHH, gruppo 3 e gruppo 4, questi ultimi nel loro insieme definiti non-WNT non-SHH.

Ci sono evidenze ormai piuttosto consolidate che nella popolazione adulta si riconoscono tre varianti molecolari, piuttosto che quattro: la maggior parte dei tumori sono SHH (circa il 62%), con minori percentuali di casi di gruppo 4 (circa il 28%) e WNT (circa il 10%). Inoltre i medulloblastomi SHH dell'adulto si distinguono da quelli pediatrici per la presenza di mutazioni dei geni PTCH1 e SMO e per l'assenza di mutazioni di p53.

Così come in età pediatrica, anche nell'adulto si identificano due classi di rischio clinico in base a stadio ed entità del residuo post-chirurgico anche se quest'ultimo fattore è molto controverso e non validato come tale nell'adulto.

- Alto rischio: presenza di metastasi (M1-M2-M3-M4) e/o residuo post-chirurgico
- Rischio standard: tutti gli altri pazienti

In età pediatrica lo studio internazionale europeo in corso dal 2014 (SIOP PNET 5) proposto dalla Società Internazionale di Oncologia Pediatrica per cui sono eleggibili anche i pazienti adolescenti (fino ai 22 anni), stratifica i paziente in base ad una serie di parametri clinici (quelli sopra definiti), patologici (assenza o presenza di anaplasia) e, per la prima volta nella storia di questa malattia, di fattori biologici (amplificazione C-Myc e MycN, espressione nucleare e mutazione per Beta-catenina) identificati sull'analisi del tessuto tumorale. I pazienti a prognosi più favorevole, per cui è stata elaborata una strategia con riduzione della dose totale di radioterapia cranio-spinale e del numero complessivo di cicli di radioterapia, sono identificati, oltre che dai criteri di rischio standard già sopra definiti anche dalla presenza di espressione nucleare di Beta catenina che deve essere confermata da almeno un'altra metodica di analisi (mutazione valutata con tecnica FISH o analisi citogenetica della delezione del cromosoma 6) Gli altri pazienti a rischio standard sono randomizzati per ricevere o meno carboplatino giornaliero durante la radioterapia, mentre la chemioterapia successiva è la stessa per le due braccia per una durata complessiva di otto cicli.

In considerazione della rarità degli studi prospettici e randomizzati, il trattamento del medulloblastoma dell'adulto si basa essenzialmente sull'esperienza pediatrica, su piccoli studi retrospettivi e sui dati provenienti da uno studio prospettico nell'adulto (200, 201).

Il trattamento del medulloblastoma a rischio standard consiste generalmente nella resezione chirurgica seguita dalla radioterapia cranio-spinale (36 Gy + Boost 18-19.8 Gy sulla fossa cranica posteriore). I risultati di tale approccio sono il conseguimento di una PFS a 5 anni >75%.

Il medulloblastoma ad alto rischio richiede un trattamento che preveda l'utilizzo sia della radioterapi che della chemioterapia, anche se la sequenza e le dosi rimangono controverse (radioterapia seguita dalla chemioterapia, chemioterapia a sandwich pre e post-radioterapia, chemioterapia di mantenimento etc); la sopravvivenza a lungo termine è comunque inferiore al 40%. Pazienti con liquor positivo (M1) o localizzazioni spinali (M2-3) richiedono dosi superiori di radioterapia sull'asse cranio-spinale (39.6-40 Gy) (202, 203, 204, 200, 201). Si deve segnalare che nel bambino, per la prima volta uno studio di fase III (205) riporta un miglioramento del event-free survival in pazienti con medulloblastoma a basso grado trattati con 4 cicli mensili di chemioterapia pre radioterapia vs radioterapia da sola. Un recentissimo lavoro del POG (POG 9031, 206) non documenta tuttavia differenze nei pazienti "high risk" trattati con chemioterapia pre- vs post radioterapia.

Pazienti trattati con radio e/o chemioterapia per medulloblastoma richiedono un lungo follow-up poiché possono successivamente sviluppare deficit ormonali, neurocognitivi e/o seconde neoplasie (se esposti a nitrosouree, alchilanti o etoposide). Data la cronicità degli esiti del trattamento presenti in almeno il 60-70%

dei casi è opportuno che ai pazienti venga offerto l'accesso a consulenze multi specialistiche per gli aspetti endocrini, neuro cognitivi e neurologici. L'elevata incidenza di sterilità a fronte dell'elevata aspettanza di vita impongono di proporre la criopreservazione dei gameti.

20. Linfomi primitivi cerebrali

Il linfoma primitivo cerebrale costituisce l'1-2% di tutti i linfomi non-Hodgkin extranodali, con un'incidenza in continuo aumento. Si distingue una forma che si presenta in pazienti immunodepressi (AIDS o post-trapianto), generalmente correlata ad infezione da EBV, e una forma che si presenta in pazienti immunocompetenti non EBV correlata. In entrambi i casi comunque si tratta prevalentemente di forme diffuse a grandi cellule fenotipicamente B, a rapida evoluzione clinica. Generalmente coinvolge la sostanza bianca e le strutture periacqueduttali, con frequente disseminazione liquorale; non rara è l'estensione anche al vitreo (20%), il coinvolgimento leptomeningeo (18%), mentre localizzazioni sistemiche costituiscono il 7% di tutte le recidive. Radiologicamente si presenta come una lesione nodulare, singola (60-70%) o multipla (più frequente nei pazienti immunodepressi), ad intenso e diffuso enhancement, mentre le aree di necrosi di aspetto cistico (tipico del glioblastoma) sono poco comuni. La malattia si presenta generalmente con sintomi generalizzati, come alterazioni della personalità, cefalea, confusione, letargia così come sintomi di lato, quali l'emiparesi.

21.1 Diagnosi e stadiazione

La diagnosi deve essere istologica ogniqualvolta è possibile eseguire una biopsia stereotassica, in caso contrario ci si può basare sul riscontro di una popolazione linfocitaria clonale nel liquor (restrizione o riarrangiamento dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline).

Salvo situazioni di emergenza, non bisogna mai somministrare steroidi a pazienti con un sospetto di linfoma cerebrale in quanto la rapida azione linfocitolitica può compromettere la diagnosi sia su biopsia stereotassica sia su liquor; dopo il completamento della stadiazione, gli steroidi sono essenziale componente del trattamento.

La riduzione radiologica dopo terapia steroidea (40% dei pazienti), definita "vanishing tumor", non deve essere considerata diagnostica di linfoma cerebrale, poiché anche la sarcoidosi, sclerosi multipla, encefalomielite acuta e altre neoplasie maligne possono presentare una significativa risposta agli steroidi (208).

La stadiazione è di fondamentale importanza in considerazione della differente prognosi e trattamento dei pazienti con PCNSL rispetto ai pazienti con interessamento secondario del SNC (209). Essa comprende RM dell'encefalo con gadolinio, TC torace/addome, biopsia osteomidollare, esame citologico e immunofenotipico del liquor, ricerca della infezione da HIV ed EBV, visita oculistica, esami del fundus ed esame con lampada a fessura per escludere infiltrazione del corpo vitreo o della retina, esame emocromocitometrico con assetto linfocitario e LDH. L'ecografia testicolare è fortemente suggerita nei maschi anziani. La ¹⁸FDG-PET è un esame fortemente suggerito per escludere velocemente la presenza di localizzazioni di linfoma al di fuori del SNC

21.2 Fattori prognostici

La combinazione di 5 fattori indipendenti predittivi di risposta e sopravvivenza, vale a dire età (≤ 60 anni vs > 60 anni), PS ECOG (0-1 vs 2-4), livello serico di LDH, proteinorachio ed il coinvolgimento di strutture profonde, consente di identificare 3 gruppi di rischio basati sulla presenza di 0-1, 2-3, o 4-5 caratteristiche sfavorevoli (IELSG [International Extranodal Lymphoma Study Group] prognostic score) (210, 211).

21.3 Trattamento

I linfomi primitivi cerebrali sono radio e chemio sensibili, pertanto è possibile ottenere una remissione completa e anche la guarigione dei pazienti con trattamenti convenzionali. Tuttavia, la prognosi rimane insoddisfacente se paragonata agli altri linfomi. Le attuali conoscenze terapeutiche si basano principalmente su studi retrospettivi o a singolo braccio e pochi studi randomizzati (212, 213, 214, Ferreri, Lancet Haematol 2016, Omuro Lancet Haematol 2015).

21.4 Chirurgia

La sede profonda, la crescita altamente infiltrativa e la frequente disseminazione multifocale rendono una chirurgia estesa rischiosa e sostanzialmente inutile in questi pazienti, per cui è sufficiente una biopsia stereotassica ai fini diagnostici, ove possibile. Infatti, un tentativo di radicalità chirurgica può indurre deficit neurologici e ritardare l'inizio del trattamento e non è associato ad un beneficio sulla sopravvivenza secondo quanto riportato in meta-analisi su 50 studi prospettici e retrospettivi (209). Un recente studio retrospettivo suggerisce che i pazienti trattati con una resezione completa o debulking chirurgico della lesione hanno una prognosi migliore (215), ma questo studio mostrano evidenti biases di selezione in quanto i casi non resecati hanno più frequentemente lesioni profonde, multipli o di grosse dimensioni, oltre che si osservano in pazienti più frequentemente anziani e con scaduto performance status; tutte queste caratteristiche sono indicatori di cattiva prognosi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Nei pazienti con linfoma cerebrale la resezione chirurgica cerebrale non deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (209)	Negativa forte

In questi pazienti, la resezione del tumore dovrebbe essere riservata ai casi in cui sia necessario ottenere un tempestivo controllo del deterioramento cerebrale dovuto a erniazione cerebrale o dilatazione ventricolare per poter trattare i pazienti in condizioni cliniche adeguate.

21.5 Chemioterapia e radioterapia

Il linfoma cerebrale è molto sensibile alla chemioterapia, ma sono pochi i farmaci in grado di superare la barriera ematoencefalica e di raggiungere un'adeguata biodisponibilità nei tessuti del SNC. Farmaci antimetaboliti come Metotrexate (MTX) e citarabina (ara-C) costituiscono i principali componenti degli schemi di comprovata efficacia. MTX a dosi endovenose di 3,5 gr/m², raggiunge nel tessuto cerebrale e nel liquor concentrazioni terapeutiche efficaci con tossicità accettabili. L'utilizzo di Metotrexate ad alte dosi ($\geq 3,5$ gr/m²) rappresenta il trattamento cardine e l'associazione a citarabina ad alte dosi (4 dosi da 2 g/m²) si associa a risultati significativamente migliori rispetto al MTX da solo (CRR:46% e OS a 3 anni: 46%) nei pazienti con età inferiore a 70 anni ed adeguata funzionalità epato-renale (212, 216) (**Livello di evidenza 1++**). Sono in corso studi su nuove combinazioni di prima linea con farmaci risultati attivi in studi prospettici, come temozolomide e topotecan. Un recente studio randomizzato di fase II eseguito su 227 pazienti di 70 anni o meno di età ha dimostrato che l'aggiunta del rituximab e di thiotepa si associa ad un miglioramento significativo dei tassi di risposta, della PFS e, più importante della sopravvivenza globale in confronto con la combinazione MTX-araC [Ferreri et al, Lancet Haematol 2016]. Questo studio è in linea con recenti studi di fase II ad un solo braccio che utilizzano una combinazione di MTX, un agente alchilante e rituximab in pazienti giovani [Morris, JCO 2013; Omuro, Blood 2015; Glass, JCO 2016; 225].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	La combinazione di alte dosi di metotrexate e citarabina associata a thiotepa e rituximab può essere considerato il trattamento di prima linea standard dei pazienti di ≤ 70 anni affetti da PCNSL (Ferrerri et al, Lancet Haematol 2016)	Positiva debole
A	La combinazione di alte dosi di metotrexate, procarbazine e vincristina, seguita da alte dosi di citarabina può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per i pazienti anziani affetti da PCNSL [Omuro, et al. Lancet Haematol 2015] * Studi di fase II suggeriscono che l'aggiunta di rituximab potrebbe migliorare l'efficacia di queste combinazioni [Fritsch, Ann Oncol 2011; Kasenda et al, Leukemia 2017]	Positiva debole

Dati gli elevati tassi di neurotossicità riportati in letteratura, non è giustificato l'impiego di polichemioterapie includenti farmaci neurotossici di cui non sia stata provata l'efficacia (217, 218). Il consolidamento dopo schemi contenenti HD-MTX rappresenta il ruolo principale della radioterapia nei pazienti con linfoma cerebrale. Tuttavia questa strategia è associata a neurotossicità invalidante. Recentemente è stato definito un elenco di test neuropsicologici in grado di determinare, quantificare e seguire nel tempo il deterioramento neurologico correlato al trattamento nei pazienti con linfoma cerebrale (219). La radioterapia panencefalica complementare (WBRT) 30-36 Gy (con o senza boost di 10 Gy sulla lesione iniziale) nei pazienti con malattia residua dopo chemioterapia è fortemente raccomandata vista l'assenza di valide alternative, se si eccettua la chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto (220), che rimane tuttavia sperimentale (**Livello di evidenza 2+**).

Le raccomandazioni sulla WBRT di consolidamento in caso di remissione completa (RC) dopo chemioterapia sono meno chiare (213, 221, 222 - **Livello di evidenza 2+**) e dovrebbero essere discusse per pazienti selezionati nella pratica clinica. Recentemente è stato suggerito che una riduzione di dose della WBRT a 23-30 Gy nei pazienti in RC consente di ottenere risultati simili a quelli ottenuti con dosi maggiori ed una migliore tolleranza neurologica (223, 224). In particolare, uno studio di fase II a singolo braccio conferma che WBRT 23,40 Gy è un trattamento efficace associato ad un miglioramento significativo nelle funzione neurocognitive, ma questi risultati andrebbero confermati da futuri studi randomizzati [Morris, JCO 2013]. Inoltre, i risultati recentemente pubblicati dello studio CALGB 50202 hanno suggerito che una terapia di induzione con metotrexate, temozolomide e rituximab (MT-R), seguita da un consolidamento con alte dosi di etoposide e citarabina (EA) consente di ottenere PFS e OS comparabili a quelli ottenuti dopo WBRT di consolidamento (225).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	La radioterapia panencefalica può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nei pazienti in remissione completa dopo la chemioterapia primaria (213, 221, 222)	Positiva debole
B	La radioterapia panencefalica può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nei pazienti in progressione di malattia durante la chemioterapia primaria	Positiva debole

La radioterapia panencefalica rimane il trattamento standard nei pazienti in progressione di malattia durante la chemioterapia (**Livello di evidenza 2+**). Tuttavia, i risultati attesi non sono particolarmente incoraggianti, spingendo i ricercatori in questo ambito a proporre ai pazienti la partecipazione a studi sperimentali.

Alla recidiva dopo il primo trattamento, è dimostrato che terapie di salvataggio con metotrexate, nitrosouree, citarabina, topotecan o temozolomide possono ottenere discreti tassi di risposta e prolungare la sopravvivenza (2+) (226; 227). Uno studio retrospettivo recentemente pubblicato ha dimostrato che una chemioimmunoterapia di salvataggio con rituximab, ifosfamide ed etoposide (schema R-IE) è attiva e ben tollerata alla recidiva dopo trattamento contenente MTX ad alte dosi (228).

In pazienti precedentemente irradiati la somministrazione di Metotrexate ad alte dosi è sconsigliata a causa dell'elevata incidenza di leucoencefalopatia necrotizzante a prognosi rapidamente infausta; così come vanno evitate anche basse dosi di metotrexate intratecale per l'elevato rischio di meningite chimica

La chemioterapia ad alte dosi con BCNU-thiotepa con autotrapianto di cellule staminali (HDC/ASCT) nella terapia di prima linea è un approccio alternativo alla radioterapia panencefalica (WBRT) nel consolidamento dopo chemioimmunoterapia contenente alte dosi di MTX. Il confronto tra WBRT e HDC/ASCT nei 2 studi randomizzati in corso (NCT01011920; NCT00863460) stabilirà la strategia più efficace e meglio tollerata in grado di consolidare la risposta alla chemioterapia primaria. In generale, la HDC/ASCT potrebbe essere proposta alla prima diagnosi o alla recidiva o progressione dopo trattamenti con MTX, con o senza radioterapia, in pazienti selezionati in quanto può conseguire ulteriori remissioni complete; non è però ancora noto quante di esse si mantengano a lungo termine con preservazione di accettabili funzioni cognitive (229, 230). Allo stato attuale, almeno per quanto riguarda i linfomi recidivi a livello parenchimale, i risultati ottenuti con la chemioterapia ad alte dosi non sembrano essere superiori a quelli ottenibili con terapie di salvataggio più maneggevoli e meno tossiche.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D*	La chemioterapia intratecale non deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nella prima linea di trattamento nei pazienti affetti da PCNSL	Negativa debole
D*	Nei pazienti affetti da PCNSL la chemioterapia intraventricolare non deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta	Negativa debole

*opinione degli esperti

Uno studio recente di fase II suggerisce che con una ridotta intensità di trattamento e l'aggiunta di un anno di mantenimento con temozolomide, si associano ad un notevole miglioramento nella PFS e OS nei pazienti con 65 anni o più [Pulczynski, Haematologica 2015]. Sebbene lo studio abbia incluso meno di 80 pazienti, le curve di PFS e OS dei pazienti anziani sono risultate simili a quelle dei pazienti di meno di 65 anni di età, suggerendo un ruolo per la terapia di mantenimento come alternativa alla WBRT in questo gruppo di pazienti ad alto rischio.

21.6 Radioterapia esclusiva

Il trattamento radioterapico esclusivo (40-50 Gy, whole brain) ha ottenuto un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 30% (231 – livello 3) e può essere considerato nei pazienti per i quali il trattamento con Metotrexate ad alte dosi non è proponibile.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D	La radioterapia pan encefalica può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in pazienti con una controindicazione formale alla chemioterapia (231)	Positiva debole

22. Neoplasie a cellule germinali

Le neoplasie a cellule germinali sono poco frequenti nell'adulto (< 1% di tutte le neoplasie intracraniche) e sono pressoché di pertinenza esclusiva della II e III decade. La loro suddivisione istologica in germinomi puri, non-germinomi e forme miste ricalca quella delle analoghe neoplasie testicolari o ovariche. Insorgono prevalentemente lungo la linea mediana nella regione pineale o sovrassellare. Ipertensione endocranica, idrocefalo e disturbi visivi sono i principali sintomi.

Nel 30% dei casi essi possono essere bifocali e più raramente "trifocali" con interessamento talamico anche bilaterale. Diabete insipido, Ipertensione endocranica, idrocefalo e disturbi visivi sono i principali sintomi. La RM cerebrale e spinale (con enhancement dopo somministrazione di gadolinio dei noduli neoplastici), l'esame del liquor (citologia) + la ricerca dei marcatori (LDH, beta-HCG, alfa-FP e fosfatasi alcalina placentare) sia nel liquor sia nel siero, l'ecografia testicolare e pelvica rappresentano gli esami diagnostici essenziali. E' importante sottolineare la raccomandazione di eseguire sempre nel sospetto clinico e neuro radiologico di un tumore a cellule germinali intracranico una determinazione dei markers tumorali prima delle altre indagini diagnostiche. Una positività di Beta HCG >50 e di Alfafetoproteina >30 sono considerati diagnostici di forme maligne secernenti miste o non germinomatose e nell'ambito di una corretta stadiazione questo permette nei protocolli pediatrici di iniziare un trattamento anche senza diagnosi istologica riservando un intervento di second look all'asportazione di residui tumorali post-chemioterapia.

Istologia germinomatoza pura e assenza di disseminazione liquorale rappresentano i principali fattori prognostici favorevoli.

Solo per i teratomi ben differenziati, in considerazione della loro lenta crescita ed elevata radio e chemioresistenza, una chirurgia quanto più possibile estesa consente un ottimo controllo di malattia a lunga distanza.

Il trattamento dei germinomi puri consiste generalmente in una biopsia stereotassica seguita da radioterapia cranio-spinale (30-36 Gy) con eventuale boost sulla lesione primitiva (50 Gy totali). Per i tumori che affiorano nel ventricolo (la maggioranza di questi tumori ha sede a livello della regione pineale e dell'infundibolo del III ventricolo) viene preferita la biopsia neuro-endoscopica che consente di effettuare prelievi del tessuto neoplastico, del liquor ed eventuale posizionamento di sistemi di derivazione o cateteri ventricolari per eventuale CT intratecale nella stessa seduta.

Una eventuale chemioterapia neoadiuvante (generalmente tre cicli secondo schema PE: DDP 20 mg/m² + etoposide 100 mg/m² giorni 1-5, ogni 21-28 giorni) consente di ridurre il dosaggio della radioterapia encefalica (25-30 Gy in caso di risposta completa) risparmiando il midollo spinale, a parità di controllo a lunga distanza della malattia (□ 90%) (232, 233, 234). Le neoplasie non-germinomatoze generalmente non rispondono in modo completo alla chemioterapia neoadiuvante a base di platino e richiedono un trattamento radioterapico più aggressivo (fino a 59.4 Gy sulla lesione in caso di risposta parziale + 30/36 Gy sull'asse cranio spinale in caso di disseminazione liquorale), con sopravvivenza a lungo termine nettamente inferiore.

In età pediatrica, in considerazione della grande sensibilità sia alla chemio che alla RT dimostrata da questi tumori, sia lo studio Internazionale (Jonathan Finlay) che lo studio della SIOP (SIOP GCT '96) che l'esperienza cooperativa francese hanno indagato la possibilità di ridurre le dosi di RT che a testare se la sola chemioterapia è sufficiente a guarire questi pazienti. Questa ultima possibilità non si è rivelata percorribile come dimostrato dai colleghi francesi ed americani. L'utilizzo invece della chemioterapia ha consentito di ridurre in modo sicuro la dose di irradiazione sia per i volumi di profilassi (CSI o ventricoli- WVI) che per il boost. La dose considerata "standard" per il germinoma nel bambino e nell'adolescente è di 24 Gy in cranio spinale (per i casi metastatici) o Whole Ventricular Irradiation (WVI) per i casi localizzati con 16 Gy di boost sulle sedi del primitivo con o senza associazione alla chemioterapia. Il volume di irradiazione si è dimostrato più importante della dose nel ridurre il rischio di recidive ventricolari osservate nel 20% dei casi quando veniva adottata una "irradiazione involved field".

Nelle forme secernenti, anche in campo pediatrico le dosi sul primitivo restano di 54 Gy e di cranio spinale di 35 Gy anche dopo CR con chemioterapia.

I fattori di rischio più sfavorevoli nei non germinomi sono rappresentati nel bambino e nel giovane adolescente dalla presenza di Alfa fetoproteina >1000 e di metastasi e di presenza di residuo tumorale dopo il trattamento di induzione. Per questo il second look chirurgico è caldeggiato nei casi con localizzazione in cui il rapporto rischio beneficio sia a favore di quest'ultimo. Pazienti trattati con radio e/o chemioterapia per neoplasie a cellule germinali richiedono un lungo follow-up e di essere indirizzati ad équipe multidisciplinari esperte nel trattamento delle sequele endocrine, neuro cognitive, vascolari (angiomi cavernosi) e/o di seconde neoplasie (etoposide). L'elevata incidenza di sterilità e l'elevata aspettanza di vita impongono di proporre la crioconservazione dei gameti (235).

23. Metastasi cerebrali

Le metastasi cerebrali sono la causa più frequente di tumore maligno del sistema nervoso centrale, si osservano in circa il 20-40% dei pazienti con cancro e la loro incidenza è 4 volte maggiore rispetto ai tumori primitivi cerebrali. Negli ultimi anni l'incidenza dei pazienti con metastasi cerebrali è cresciuta come conseguenza dell'aumento della sopravvivenza globale in molti tipi di tumori e del miglioramento nella loro diagnosi grazie alla risonanza magnetica. I tumori primitivi che più frequentemente metastatizzano all'encefalo sono in ordine di frequenza: polmone ($\geq 50\%$); mammella (15-25%), melanoma (5-20%) e rene ma in genere qualunque forma di tumore maligno è in grado di metastatizzare all'encefalo.

Nel 15% dei casi la sede primitiva è sconosciuta (Nieder C, Cancer, 2010. Eichler AF, Oncologist 2007. Li, J Clin Oncol 2016).

23.1 Fattori prognostici

La prognosi dei pazienti con metastasi cerebrali è generalmente scarsa; la definizione di sottogruppi in relazione a fattori prognostici ben riconosciuti è essenziale per la scelta della strategia terapeutica su misura per ciascun paziente. I fattori prognostici favorevoli più importanti sono un buon Performance Status (KPS), la presenza di metastasi singola, l'assenza di metastasi sistemiche, il controllo del tumore primitivo e la giovane età (< 60-65 anni). Dagli studi condotti dal "Radiotherapy Oncology Group" (RTOG) su pazienti con metastasi cerebrali sono stati identificati 3 gruppi RPA derivati dall'analisi dei fattori prognostici indipendenti. (Gaspar LE, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000)

Classificazione prognostica RTOG metastasi cerebrali.

Classe	Fattori Prognostici	Sopravvivenza mediana in mesi
I	KPS ≥ 70 , tumore primitivo controllato, età 65 anni, non metastasi extracraniche	7,1
II	KPS ≥ 70 , tumore primitivo non controllato, oppure età 65 anni, oppure metastasi extracraniche	4,2
III	KPS < 70	2,3

Classificazione prognostica GPA metastasi cerebrali.

Variabile	Punteggio=0	Punteggio=0,5	Punteggio=1
Età, anni	>60	50-59	<50
PS, KI	<70	70-80	90-100
N° metastasi cerebrali	>3	2-3	1
Metastasi extra-cerebrali	PRESENTI		ASSENTI

Punteggio	Sopravvivenza mediana, mesi
0-1	2,6
1,5-2,5	3,8
3	6,9
3,5-4	11

Successivamente è stato sviluppato un nuovo indice prognostico più dettagliato (the diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment Score, DS-GPA) che tiene conto di 4 variabili: età, PS, presenza di metastasi extra-cerebrali e numero di metastasi cerebrali (1) dove le mediane di sopravvivenza variano dai 2.79 mesi 25.30 mesi nei vari sottotipi istologici. (Sperduto PW, J Clin Oncol 2012).

23.2 Diagnosi

Nella valutazione dei tumori cerebrali in genere la risonanza magnetica (RM) è l'esame più importante per valutare la presenza, numero, dimensioni e localizzazione delle metastasi cerebrali. Schellinger PD, J Neurooncol, 1999.

In un paziente senza diagnosi nota di neoplasia in cui viene posto il sospetto clinico di metastasi cerebrali ad una TC o RM eseguita a seguito di comparsa di sintomatologia neurologica, l'iter deve includere l'esecuzione di TC torace-addome completo **con** 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). In caso di indagini diagnostiche negative, la diagnosi di natura dovrebbe avvenire mediante asportazione chirurgica o **biopsia** stereotassica di una delle lesioni cerebrali. Anche in caso di anamnesi nota per neoplasia, ma se sussistono dubbi sulla caratterizzazione patologica della malattia cerebrale è consigliabile una asportazione chirurgica o biopsia stereotassica per conferma diagnostica. Kaal EC, J Neurooncol, 2005. Ostergaard L, J Neurosurg, 1999.

23.3 Principi di trattamento

Il trattamento più appropriato per le metastasi cerebrali è basato sulla valutazione interdisciplinare e può essere individualizzato sul singolo paziente. I fattori principali si basano sulla valutazione di numero, dimensioni, sede delle metastasi cerebrali, istotipo del tumore primitivo, estensione e controllo della malattia sistemica, e il performance status del paziente.

Principi di trattamento in pazienti con ≤ 4 lesioni

La radioterapia nelle sue varie forme (Whole brain – WB; radioterapia stereotassica – SRT; radiochirurgia – SRS) è il trattamento d'elezione nei pazienti con metastasi cerebrali e può essere eventualmente associata ad altri trattamenti.

CHIRURGIA

La chirurgia in pazienti affetti da lesione cerebrale unica con malattia sistemica controllata è una valida opzione terapeutica. Due studi randomizzati (RT WB vs chir + RT WB) hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza della chirurgia rispetto alla sola radioterapia WB (3-6 mesi vs 9-10 mesi) ed una riduzione del tasso di recidive locali dal 52% al 20%. (Patchell RA, N Engl J Med, 1990. Vecht CJ, Ann Neurol, 1993. Livello di evidenza 1+). Un terzo studio non ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza probabilmente in relazione alla maggiore frequenza di pazienti con malattia sistemica attiva e performance status scadente. (Mintz AH, Cancer, 1996.)

Non esistono studi randomizzati che dimostrino il vantaggio della combinazione con chirurgia nei pazienti con >1 lesione.

Nei pazienti con singola lesione cerebrale e malattia sistemica controllata (≥ 70) la chirurgia seguita dalla radioterapia, si deve raccomandare rispetto alla sola radioterapia pan-encefalica?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti con metastasi cerebrale singola e malattia sistemica controllata il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. (Patchell et al, Vecht et al)	Positiva debole

Q 14 Il trattamento radioterapico sulla cavità chirurgica dovrebbe essere eseguito dopo asportazione chirurgica di una metastasi cerebrale unica?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	L'asportazione chirurgica di una metastasi cerebrale unica dovrebbe essere seguita da RT sulla cavità chirurgica	Positiva debole

Esistono attualmente almeno due studi randomizzati che confrontano la radioterapia pan-encefalica (WB) con la radioterapia sulla sola cavità chirurgica in pazienti sottoposti a chirurgia per metastasi singola. Nel primo (Kepkaa L, Radiotherapy and Oncology, 2016) 59 pazienti sono stati randomizzati a ricevere RT stereotassica sulla cavità chirurgica invece che WB. Nei pazienti sottoposti a WB non si è rilevato un peggioramento del neurological score a fronte di un aumento delle morti neurologiche e di un peggioramento della sopravvivenza globale. (**Livello di evidenza 1**)

Nel secondo studio 194 pazienti con cavità chirurgica di dimensioni <5cm erano randomizzati a eseguire WB oppure radioterapia stereotassica sulla cavità chirurgica, dimostrando una equivalenza in termini di sopravvivenza globale eni due gruppi, Paul D Brown Lancet Oncol 2017; 18: 1049–60). **(Livello di evidenza 1).**

23.4 Radiochirurgia stereotassica e radioterapia stereotassica

La radioterapia con metodiche stereotassiche (mediante gamma-knife, cyber-knife, tomoterapia elicoidale, VMAT o acceleratore lineare) consente di somministrare una dose singola o RT ipofrazionata con dose-frazione elevata su un bersaglio di volume limitato.

Uno studio randomizzato ha dimostrato come l'aggiunta della radioterapia stereotassica alla radioterapia panencefalica aumenta la sopravvivenza dei pazienti con metastasi singola non resecabile alla diagnosi (Andrews DW, Lancet 363, 2004). Inoltre la radioterapia stereotassica può essere efficace nelle recidive dopo radioterapia panencefalica convenzionale (Shaw E, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000).

Finora non sono stati disegnati studi clinici in grado di stabilire se la radioterapia stereotassica, in pazienti con una sola lesione, possa sostituire la chirurgia nel trattamento della metastasi cerebrale singola.

Per quanto non esistano studi randomizzati che confrontino direttamente la RT stereotassica e la chirurgia, esse sono considerate un trattamento sovrapponibile in termini di efficacia per pazienti con lesioni di piccole dimensioni in numero inferiore a 3. In molti studi randomizzati di confronto, infatti, il trattamento locale poteva essere eseguito indifferente con chirurgia e radioterapia stereotassica (Kocher M, J Clin Oncol, 2011).

In pazienti selezionati con metastasi cerebrali fino a un numero totale di 4 e di piccole dimensioni (3 cm), l'aggiunta di un boost stereotassico alla radioterapia WB migliora il controllo locale di malattia (sia in termini di progressione locale di malattia che di recidiva a distanza) e riduce la morte per causa cerebrale; non è evidente una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale rispetto alla sola radioterapia WB. Lo stesso è vero in studi randomizzati che confrontano la RT stereotassica con o senza WB. (Aoyama H, JAMA, 2006; Sahgal A, Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2015)

In tutti gli studi riportati il follow-up dopo il primo trattamento era intensivo (con RMN ogni 3 mesi) in modo da consentire successivi trattamenti locali (WB o anche SRS/SRT) in caso di progressione (1++). (Andrews DW, Lancet 363, 2004; Mehta MP, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; Brown P.D., JAMA. 2016; Kocher M, J Clin Oncol 2011)

Q15. Nei pazienti con ≤ 4 metastasi cerebrali, la radioterapia stereotassica si deve preferire alla RT pan-encefalica?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti con ≤ 4 metastasi cerebrali la RT SRS/SRT può essere preferita alla RT WB in pazienti che è possibile seguire con stretto follow-up di neuro-imaging.	Positiva debole

23.5 Radioterapia panencefalica

La radioterapia panencefalica (WB) dopo resezione chirurgica o radioterapia stereotassica migliora la sopravvivenza libera da recidiva intracranica (locale o a distanza) e riduce le morti per malattia encefalica ma non modifica la durata dell'indipendenza funzionale dei pazienti né la sopravvivenza, in pazienti sottoposti a stretto follow-up e a ritrattamento in caso di recidiva intracranica di malattia. (Patchell RA, JAMA, 1998. Kocher M, J Clin Oncol, 2011. Brown PD, JAMA. 2016).

L'analisi dell'outcome in termini di QoL dello studio randomizzato EORTC (Soffietti R, J Clin Oncol. 31(1):65-72, 2013) e dell'outcome neurocognitivo in uno studio randomizzato americano hanno dimostrato un transitorio peggioramento di tali parametri (Brown PD, JAMA. 2016) nei pazienti sottoposti a RT WB.

La radioterapia WB esclusiva consente di ottenere una sopravvivenza mediana di 3-6 mesi e può costituire il trattamento di scelta per i pazienti con malattia sistemica attiva e/o Performance Status non ottimale e non suscettibili di trattamento locale (chirurgia o SRS/SRT).

L'analisi del sottogruppo di pazienti con Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) a prognosi favorevole (una metastasi, malattia a distanza controllata, giovane età), incluso nello studio di confronto tra SRS/SRT con o senza WB, ha dimostrato un vantaggio in termini anche di sopravvivenza globale oltre che di sopravvivenza libera da recidiva intracranica, con l'aggiunta della WB. (Aoyama; JAMA Oncol. 2015)

Nonostante il decadimento neuro cognitivo riportato in alcuni vecchi studi nei lungo-sopravvissuti dopo radioterapia WB e negli studi randomizzati sopra riportati continui ad influenzare le scelte terapeutiche e che altri studi sulle funzioni cognitive dopo radioterapia WB abbiano suggerito che lo stato neuro cognitivo è fortemente influenzato anche dal controllo del tumore a livello cerebrale (Li, J Clin Oncol, 2007), la scelta terapeutica dovrebbe essere condivisa con il paziente anche rispetto alla possibilità del follow-up neuro-radiologico più intenso.

24. Principi di trattamento in pazienti con >4 lesioni

24.1 Radioterapia panencefalica

La radioterapia panencefalica rappresenta il trattamento standard per i pazienti che si presentano con un numero di metastasi >4 ed è in grado di prolungare la sopravvivenza mediana da 3 a 6 mesi e di fornire un buon controllo della sintomatologia nei pazienti con adeguato performance status. I trattamenti utilizzati prevedono generalmente una dose totale di 30-40 Gy in 10-15 frazioni giornaliere. Non è dimostrato che dosi superiori aumentino la sopravvivenza o il controllo locale. Frazioni giornaliere superiori a 3 Gy possono incrementare il rischio di neurotossicità (Rades D, Cancer 2007).

Non esistono studi randomizzati che dimostrino che la radioterapia stereotassica su metastasi multiple sia da preferire alla panencefalica.

Un recente studio randomizzato ha dimostrato che la WB fornisce solo un minimo vantaggio clinico rispetto alla sola terapia di supporto con Desametasone in pazienti con NSCLC con Performance status <70 non suscettibili di chirurgia o SRS/SRT; Maggiore vantaggio in termini di sopravvivenza è evidente in pazienti senza metastasi extracraniche, con primitivo controllato, in classe RPA 1 o 2 e sembra non essere correlato al numero di metastasi. (Mulvenna, Lancet 2016).

24.2 Radioterapia stereotassica

Uno studio retrospettivo ha dimostrato, in una serie di più di 700 pazienti, la fattibilità di RT stereotassica per pazienti con più di 4 lesioni cerebrali, in pazienti accuratamente selezionati, anche per imaging diagnostico (RMN multistrato). Lo studio, previa stratificazione dei pazienti a seconda del numero di lesioni trattate (2-9 vs >10) non dimostravano differenza in termini di sopravvivenza globale né di decesso per cause neurologiche. La sopravvivenza mediana era statisticamente migliore solo nei pazienti trattati per metastasi singola. (M. Yamamoto J Neurosurg (Suppl 2) 121:16-25, 2014) (livello di evidenza 2)

Un secondo studio retrospettivo, di valutazione dell'outcome neurocognitivo nella stessa coorte di pazienti, non dimostrava un peggioramento di tali parametri in pazienti trattati per un numero elevato di metastasi cerebrali. (livello di evidenza 2) (M. Yamamoto Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 99, No. 1, pp. 31e40, 2017)

Un altro studio retrospettivo su 5750 lesioni trattate, pur confermando la fattibilità di un trattamento stereotassico in pazienti con più di quattro metastasi cerebrali, in pazienti altamente selezionati anche per aver eseguito un imaging diagnostico molto accurato, che la dimensione complessiva della malattia intracerebrale è un fattore che ha un impatto statisticamente significativo sull'efficacia del trattamento. (Mir Amaan et al. WorldNeurosurg.(2017)107:944-951.(livello di evidenza 2)

Le dimensioni complessive della malattia si sono confermate essere un fattore importante in termini di efficacia del trattamento stereotassico, ponendo ancora l'accento sulla possibilità che in pazienti con elevato carico di malattia al RT WB possa essere ancora il trattamento di elezione. (l Kyoon Kim et al Journal of Clinical Neuroscience 39 (2017) 142-146) (livello di evidenza 2).

24.3 Chemioterapia

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

Fra i farmaci chemioterapici la fotemustina ha dimostrato di essere efficace nel trattamento del melanoma metastatico dimostrando in uno studio di fase III rispetto alla dacarbazina un aumento del tasso di risposta e del tempo mediano alla comparsa delle metastasi cerebrali (Avril MF, J Clin Oncol, 2004). Oltre a fotemustina, l'impiego di temozolomide nei pazienti con metastasi cerebrali da melanoma non pre-trattati ha dimostrato una certa efficacia (Agarwala SS, J Clin Oncol, 2004.). In alcuni studi randomizzati diversi agenti chemioterapici, tra cui carboplatino, e temozolomide sono stati utilizzati in aggiunta alla radioterapia panencefalica nel trattamento dei pazienti con metastasi cerebrali da tumore del polmone non piccole cellule e tumore mammario: gli studi hanno riportato un incremento di controllo locale di malattia, ma non di sopravvivenza globale (Guerrieri M, Lung Cancer, 2004. Sperduto PW, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013). Altri agenti chemioterapici valutati in aggiunta alla radioterapia sono stati il carboplatino (Guerrieri M, Lung Cancer, 2004), fluorouracile, nistrosuree, (Ushio Y, Neurosurgery 1991), topotecan (Neuhaus T, Br J Cancer 2009), cisplatino (Robinet G, Ann Oncol 2011)

Nessuno ha mostrato evidenza di miglioramenti significativi in tassi di risposta o sopravvivenza.

Il trattamento combinato con radio e chemioterapia non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale (Antonadou D, J Clin Oncol, 2002. Verger E, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. Korfel A, Front Radiat Ther Oncol 1999).

Il ruolo della terapia sistemica nella malattia metastatica sta cambiando, in quanto l'immunoterapia e le terapie target hanno cominciato ad offrire maggiori possibilità sia per il controllo della malattia sistemica che intracranica soprattutto per alcuni tipi di tumore quali il melanoma e alcuni sottotipi di tumore del polmone. Gli agenti utilizzati devono essere scelti in base all'istotipo del tumore primitivo e alle caratteristiche biomolecolari (ad es. iperespressione/amplificazione di HER-2 nel carcinoma mammario, mutazione di EGFR nel carcinoma polmonare non microcitoma, mutazione di B-raf nel melanoma).

Inoltre in sottogruppi di pazienti identificati da alterazioni biomolecolari specifiche l'utilizzo di farmaci ad azione mirata (erlotinib, gefitinib, lapatinib, dabrafenib) ha mostrato un spettro di efficacia intracranica simile alla controparte extracranica (Porta R, Eur Respir J. 2011. Bachelot T, Lancet Oncol, 2013. Long GV, Lancet Oncol, 2012)

Nè gefitinib nè erlotinib, in pazienti con mutazione di EGFR nota, stati comparati direttamente alla RT per il trattamento di nuove metastasi cerebrali. Recentemente un ampio studio retrospettivo ha mostrato che la OS era inferiore nei pazienti trattati upfront con erlotinib rispetto alla RT (Magnuson WJ, J Clin Oncol, 2017). Il crizotinib presenta attività nei confronti delle metastasi cerebrali in pazienti con traslocazione di ALK. (Solomon BJ, J Clin Oncol 2016).

Recenti studi hanno valutato il ruolo dei B-RAF inibitori nel trattamento delle metastasi encefaliche da melanoma BRAF mutato. In uno studio di fase II, 146 pazienti con metastasi encefaliche trattate con vemurafenib hanno ottenuto un tasso di risposte del 25% e una PFS mediana di 4 mesi con una OS di 9 mesi (McArthur GA, Ann Oncol 2017). In un altro studio di fase II su 172 pazienti con metastasi cerebrali da melanoma la terapia con dabrafenib ha permesso di ottenere un controllo intracranico di malattia nel 39% dei casi (Long GV, Lancet Oncol. 2012).

Il trattamento di combinazione con radioterapia e BRAF inibitori per le metastasi da melanoma ha evidenziato un incremento di radiodermite con ampi volumi di irradiazioni (Satzger I, J Clin Oncol 2013)

Anche l'immunoterapia può avere un ruolo nei confronti delle metastasi cerebrali da melanoma e polmone. (Goldberg SB, Lancet Oncol 2016).

Tuttavia queste promettenti strategie terapeutiche sistemiche devono essere valutate nell'ambito di un approccio multidisciplinare e individualizzate sul singolo paziente.

24.4 Follow-up e trattamento alla recidiva/progressione

Il follow-up con RMN (ogni 3 mesi), di pazienti trattati per metastasi cerebrali, è fondamentale in pazienti sottoposti a trattamento locale (chirurgia o SRS/SRT) per consentire il trattamento alla recidiva.

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.

25. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

Nei pazienti con lesione cerebrale radiologicamente compatibile con glioblastoma di nuova diagnosi è raccomandabile l'impianto di Gliadel?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con lesione cerebrale radiologicamente compatibile con glioblastoma di nuova diagnosi l'impianto di Gliadel non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Esiste un solo RCT disponibile datato 2003. In tale RCT l'outcome overall survival non è statisticamente significativo nel sottogruppo dei glioblastomi.

Inoltre, si evidenzia un aumento significativo dell'ipertensione endocranica e della perdita di liquor cerebrospinale nei pazienti sottoposti a trattamento sperimentale (Gliadel).

L'utilizzo degli impianti di Gliadel prima dell'attuale standard terapeutico (temozolomide concomitante alla radioterapia ed adiuvante) non è mai stato studiato mediante RCT. In diversi studi retrospettivi è emersa una severa tossicità legata all'utilizzo di Gliadel prima della radiochemioterapia.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
		2	4			6

Implicazioni per le ricerche future:

L'utilizzo di gliadel è frequentemente criterio di esclusione per la partecipazione a studi clinici relativi al trattamento di prima linea del glioblastoma. L'utilizzo di tale strategia potrà quindi compromettere la possibilità di futuri studi per i pazienti con nuova diagnosi.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** in quanto lo studio analizzato era affetto da numerosi rischi di bias. L'allocatione dei pazienti ai bracci di trattamento è stata eseguita all'interno di ogni centro partecipante (trial multicentrico); questo potrebbe aver portato ad uno sbilanciamento dei fattori prognostici sfavorevoli (sesso maschile ed età avanzata) più frequenti nel braccio trattato con placebo.

L'analisi del sottogruppo di glioblastomi non era pianificata ed il risultato relativo all'overall survival risultava essere impreciso (ampio intervallo di confidenza e inclusione del non effetto)

Qualità globale delle evidenze: **MOLTO BASSA**

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

Nei pazienti affetti da glioblastoma recidivato è raccomandabile l'impiego di temozolomide (TMZ) con schedule di somministrazione differente da quella standard (150 – 200 mg/m², per 5 giorni ogni 28 giorni)?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da glioblastoma recidivato l'impiego di temozolomide con schedule di somministrazione differenti da quella standard (150 – 200 mg/m², per 5 giorni ogni 28 giorni) non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sebbene non vi sia un reale vantaggio in termini overall survival (8.5 vs 6.6 mesi, p=.056), l'utilizzo di temozolomide con schedula standard è risultato superiore alla schedula alternativa in termini di progression-free survival (5.0 vs 4.2, p=0.023) e qualità della vita (49% vs 19% di miglioramento di almeno 10 punti di QoL a 6 mesi, P=0.005).

Le schedule non standard presentano attualmente maggiori costi ed è necessario utilizzare, in Italia, la modalità off-label nella prescrizione.

La tossicità (grado 3/4) è stata valutata solo durante le prime 12 settimane di trattamento e non sono, quindi, noti i potenziali effetti tossici a lungo tempo nei pazienti lungo sopravvivenuti (ad esempio sindromi Mielodisplastiche).

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	1		5	1	1	5

Implicazioni per le ricerche future:

Nell'ambito delle ricerche future temozolomide erogata sotto forma di schedule modificate non potrà essere considerata un riferimento né uno standard. Il braccio di controllo è ancora oggi costituito dalle nitrosouree.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: lo studio valutato non era potenziato per permettere il confronto tra le due diverse schedule di somministrazione del TMZ (sample size calcolato per il confronto PCV vs combined TMZ). L'outcome OS risultava impreciso (l'intervallo di confidenza includeva il non effetto e il limite superiore dell'intervallo non escludeva un possibile effetto collaterale rilevante). Il tasso di risposta ai questionari sulla qualità della vita è stato relativamente basso.

Qualità globale delle evidenze: **MOLTO BASSA**

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO: Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi l'utilizzo del device novoTTF potrebbe essere applicato nella pratica clinica?

RACCOMANDAZIONE: L'utilizzo del novoTTF nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione

Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

L'utilizzo del device novoTTF nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi dopo il trattamento chemio radioterapico concomitante e in aggiunta a temozolomide di mantenimento è stato valutato in uno studio randomizzato, in aperto di fase III. Lo studio era stato disegnato per valutare l'efficacia e la safety del device novoTTF in combinazione con temozolomide per il trattamento del glioblastoma dopo il trattamento chemio-radioterapico. Alla fine del trattamento con temozolomide e radioterapia, i pazienti venivano randomizzati (rapporto 2:1) a ricevere la terapia di mantenimento standard con temozolomide da sola o in aggiunta al device. Sono stati riportati i risultati della interim analisi dopo i primi 315 dei previsti 695 pazienti (210 del braccio NovoTTF e temozolomide, e 105 pazienti del braccio sola temozolomide) con un follow up mediano di 18 mesi. La PFS mediana nella popolazione intent-to-treat population è stata di 7.1 mesi (95% CI, 5.9-8.2 mesi) nel braccio sperimentale e 4.0 mesi (95% CI, 3.3-5.2 mesi) nel braccio standard (HR, 0.62 [98.7% CI, 0.43-0.89]; P = .001). Lo studio però è caratterizzato da molteplici bias che gravano significativamente sulla qualità delle evidenze

Votazione forza raccomandazione

Votazione bilancio Beneficio/Danno

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	0	8	0	2	6

Implicazioni per le ricerche future: Ulteriori studi potranno fornire dati di migliore qualità relativi a questo approccio terapeutico

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:

Lo studio presentava una serie di limiti metodologici. In primo luogo si tratta di risultati provenienti da un'analisi ad interim, dunque imprecisi. Inoltre, nonostante fosse stata pianificata una intention-to-treat analysis, i risultati si riferivano alla per-protocol population. Si è deciso inoltre di abbassare la qualità delle evidenze per performance e detection bias visto il disegno dello studio non in cieco e per attrition bias a causa del gran numero di pazienti persi al follow-up (attrition bias)

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

26. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

QUESITO CLINICO n. 16

Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	Positiva forte (ove disponibile un team di cure palliative) Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice.

27. Bibliografia

- 1) Møller-Jensen O, Estève J, Møller H, et al. Cancer in the European Community and its member States. Eur J Cancer 26:1167-1256, 1990.
- 2) Crocetti E, Trama A, Stiller C, et al; RARECARE working group. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. Eur J Cancer, 2012 [Epub ahead of print].
- 3) Werner MH, Phuphanich S, Lyman GH. The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly. Cancer 76:1634-1642, 1995.
- 4) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol 114:97-109, 2007.
- 5) Aldape K, Simmons ML, Davis RL, et al. Discrepancies in diagnoses of neuroepithelial neoplasms. Cancer 88:2342-2349, 2000.
- 6) Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Co-operative Group. J Clin Oncol 6:338-343, 1988.
- 7) Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol 8:1277-1280, 1990.
- 8) Lee PL, Gonzales RG. Magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. Curr Opin Oncol 12:199-204, 2000.
- 9) Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, et al. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by (¹⁸F)FDG and ⁸²Rb positron emission tomography. J Comput Assist Tomogr 11:563-570, 1987.
- 10) Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, et al. Meta-analysis of long-term mobile phone use and the association with brain tumours. Int J Oncol 32(5):1097-103, 2008.
- 11) Blumenthal DT, Cannon-Albright LA. Familiality in brain tumors. Neurology 71(13):1015-20, 2008.
- 12) Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst 85:704-710, 1993.
- 13) Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352:987-996, 2005.

- 14) Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomised trial. *J Clin Oncol* 24:2563-2569, 2006.
- 15) Gerson SL. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 4:296-307, 2004.
- 16) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 343(23):1740, 2000
- 17) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997-1003, 2005.
- 18) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. 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(5):459-66, 2009.
- 19) Stupp R, Hegi M. Methylguanine Methyltransferase testing in glioblastoma: when and how? *J Clin Oncol* 25: 1459-1460, 2007.
- 20) Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 28:4601-08, 2010.
- 21) Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol.* 27:5874-80, 2009.
- 22) Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 24:2715-22, 2006.
- 23) Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13(7):707-15, 2012
- 24) Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. O(6)-methylguanine DNA-methyltransferase methylation status can change between first surgery for newly diagnosed glioblastoma and second surgery for recurrence: clinical implications *Neuro Oncol* 12(3):283-8, 2010
- 25) Van Den Bent MJ, Hoang-Xuan K, Brandes AA, et al. Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD). *J Clin Oncol* 31(3):344-50, 2013.
- 26) Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321:1807-12, 2008.
- 27) Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360(8):765-73, 2009.
- 28) Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 99:467-73, 2003.
- 29) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95:190-8, 2001.
- 30) Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 62: 753-64, 2008.
- 31) Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Co-operative Group. *J Clin Oncol* 6: 338-343, 1988.
- 32) Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J neuro-oncol* 42: 227-231, 1999.
- 33) Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24(18):2707-14, 2006.
- 34) Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 64(3):259-73, 2002.
- 35) Prados MD, Wara WM, Sneed PK, et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:71-7, 2001.
- 36) Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:853-60, 2004.
- 37) Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:47-55, 2005.

- 38) Cardinale R1, Won M, Choucair A, et al. A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65(5):1422-8, 2006
- 39) Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer.* 71(8):2585-97, 1993
- 40) Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet.* 359(9311):1011-8, 2002
- 41) Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS statistical report; primary brain and central nervous system tumors diagnosed in United States in 2004-2006, 2010.
- 42) Crocetti E, Trama A, Stiller C, et al; RARECARE working group. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*, 2012 [Epub ahead of print].
- 43) Mason WP, Del Maestro R, Eisenstat D, et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol* 14(3):110-7, 2007.
- 44) Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT Promoter Methylation Status Can Predict the Incidence and Outcome of Pseudoprogression After Concomitant Radiochemotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients. *J Clin Oncol* 26(13):2192-7, 2008.
- 45) Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer*, 113(2):405-10, 2008.
- 46) Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, et al. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation With MGMT promoter methylation status. *J Clin Oncol* 27(8):1275-9, 2009.
- 47) 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.
- 48) Noel G, Schott R, Froelich S, et al. Retrospective comparison of chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with or without prior Gliadel implantation (carmustine) after initial surgery in patients with newly diagnosed high grade glioma. *Int J Radiation oncology Phys* 82:749-55, 2012.
- 49) Chinot OL, Wick W, Cloughesy T. Bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 70(21):2049, 2014
- 50) Gilbert MR, Sulman EP, Mehta MP. Bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370(21):2048-9, 2014
- 51) Stupp R1, Hegi ME, Neyns B, et al. Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 28(16):2712-8, 2010
- 52) Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma and methylated O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) gene promoter: Key results of the multicenter, randomized, open-label, controlled, phase III CENTRIC study. *J Clin Oncol* 31, (suppl; abstr LBA2009), 2013
- 53) Brandes AA, Monfardini S. The treatment of elderly patients with high-grade gliomas. *Semin Oncol* 30(6 Suppl 19): 58-62, 2003.
- 54) Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 97: 657-662, 2003.
- 55) Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. Temozolomide in glioblastoma multiforme of the elderly. *Tumori.* 88(1 Suppl 1):S69-70, 2002
- 56) Whittle IR, Denholm SW, Gregor A. Management of patients aged over 60 years with supratentorial glioma: lessons from an audit. *Surg Neurol* 36: 106-11, 1991.
- 57) Ewelt C, Goepfert M, Rapp M, et al. Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic effect of resection on survival *J Neurooncol* 103:611-18, 2011.
- 58) Keime-Guibert F, Chinot OL, Taillandier L, et al. Phase III study comparing radiotherapy with supportive care in older patients with newly diagnosed anaplastic astrocytomas (AA) og glioblastoma multiforme (GBM): an ANOCEF group trial. *Neuro-Oncology* 7(3): 349, 2005.
- 59) Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356:1527-35, 2007.
- 60) Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22:1583-8, 2004.
- 61) Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 13(9):916-26.
- 62) Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. *Cancer*, 115(15):3512-8, 2009.

- 63) Combs SE, Wagner J, Bischof M, et al. Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 70:987–92, 2008.
- 64) Scott JG, Suh JH, Elson P et al. Aggressive treatment is appropriate for glioblastoma multiforme patients 70 years old or older: a retrospective review of 206 cases. *Neuro Oncol* 4:428-36, 2011.
- 65) Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol* 25(18):2601-6, 2007.
- 66) Gorlia T, Stupp R, Brandes AA, et al. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. *Eur J Cancer.* 48(8):1176-84, 2012.
- 67) Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E. 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 Chemoth Pharmacol* 769-75, 2009.
- 68) Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer.* 95(9):1155-60 2006
- 69) Wick A, Felsberg J, Steinbach J, et al. efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 25:3357-61, 2007.
- 70) Perry RJ, Bélanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 28:2051–57, 2010.
- 71) Taal W, Segers-van Rijn JM, Kros JM, van Heuvel I, van der Rijt CC, Bromberg JE, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ Dose dense 1 week on/1 week off temozolomide in recurrent glioma: a retrospective study. *J Neurooncol.* 2012 May;108(1):195-200.
- 72) Norden AD, Lesser GJ, Drappatz J, et al. Phase 2 study of dose-intense temozolomide in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2013.
- 73) Omuro A, Chan TA, Abrey LE, et al. Phase II trial of continuous low-dose temozolomide for patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2013 Feb;15(2):242-50.
- 74) Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. RTOG 0525: a randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose-dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM) ASCO Meeting Abstracts. 2011;29(15_suppl):2006.
- 75) Van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol.* 27(8):1268-74, 2009.
- 76) Franceschi E, Cavallo G, Lonardi S, et al. Gefitinib in patients with progressive high-grade gliomas: a multicentre phase II study by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Br J Cancer,* 96(7):1047-51, 2007.
- 77) Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 22(1):133-42, 2004.
- 78) Kreisl TN, McNeill KA, Sul J, Iwamoto FM, Shih J, Fine HA. A phase I/II trial of vandetanib for patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2012 Dec;14(12):1519-26.
- 79) Kreisl TN, Smith P, Sul J, Salgado C, Iwamoto FM, Shih JH, Fine HA. Continuous daily sunitinib for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2013 Jan;111(1):41-8.
- 80) Stupp R, Tosoni A, Bromberg JE, et al. Sagopilone (ZK-EPO, ZK 219477) for recurrent glioblastoma. A phase II multicenter trial by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor Group. *Ann Oncol.* 22(9):2144-9, 2011.
- 81) Franceschi E, Stupp R, van den Bent MJ, et al. EORTC 26083 phase I/II trial of dasatinib in combination with CCNU in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 14(12):1503-10, 2012
- 82) Karavasilis V, Kotoula V, Pentheroudakis G, et al. A phase I study of temozolomide and lapatinib combination in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Neurol,* 2013
- 83) Reardon DA, Groves MD, Wen PY, et al. A phase I/II trial of pazopanib in combination with lapatinib in adult patients with relapsed malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 19(4):900-8, 2013
- 84) Peereboom DM, Ahluwalia MS, Ye X, et al. New Approaches to Brain Tumor Therapy (NABTT) Consortium. NABTT 0502: a phase II and pharmacokinetic study of erlotinib and sorafenib for patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 15(4):490-6, 2013
- 85) Lee EQ, Kuhn J, Lamborn KR, et al. Phase I/II study of sorafenib in combination with temsirolimus for recurrent glioblastoma or gliosarcoma: North American Brain Tumor Consortium study 05-02. *Neuro Oncol.* 14(12):1511-8, 2012
- 86) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25(30):4722-9, 2007.

- 87) Kreisl TN1, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 27(5):740-5, 2009
- 88) Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 27(28):4733-40, 2009
- 89) Wick W, Weller M, van den Bent M, et al. Bevacizumab and recurrent malignant gliomas: a European perspective. *J Clin Oncol.* 28:e188-9; author reply e190-2, 2010.
- 90) Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp A, et al. A randomized phase II study of bevacizumab versus bevacizumab plus lomustine versus lomustine single agent in recurrent glioblastoma: The Dutch BELOB study. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 2001)
- 91) Field KM, Simes J, Wheeler H, et al. A randomized phase II study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma multiforme (CABARET). *J Clin Oncol* 31 (suppl; abstr 2017),2013
- 92) Brandes AA, Vastola F, Monfardini S. Reoperation in recurrent high-grade gliomas. Literature review of prognostic factors and outcome. *Am J Clin Oncol* 22: 387-390, 1999.
- 93) Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7:392-401, 2006.
- 94) Scoccianti S, Magrini SM, Ricardi U et al. Radiotherapy and temozolomide in anaplastic astrocytoma: a retrospective multicenter study by the Central Nervous System Study Group of AIRO (Italian Association of Radiation Oncology). *Neuro Oncol.* 14(6):798-807, 2012.
- 95) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479, 1998.
- 96) Cairncross G, Wang M, Shaw EG, et al. Chemotherapy plus radiotherapy (CT-RT) versus RT alone for patients with anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of the RTOG 9402 phase III study. *J Clin Oncol* 31(3):337-43, 2013.
- 97) Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 12: 2013-21, 1994.
- 98) Van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU and vincristine chemotherapy. Dutch Neurooncology Group. *Neurology* 51: 1140-1128, 1998.
- 99) Brandes AA, Tosoni A, Vastola F, et al. Efficacy and feasibility of standard procarbazine, ccnu and vincristine (PCV) chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy: a phase II study. *Cancer* 101: 2079-2085, 2004.
- 100) Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971 *J Clin Oncol.* 21(13):2525-8. 2003
- 101) Van den Bent MJ, Keime-Guibert F, Brandes AA, et al. Temozolomide chemotherapy in recurrent oligodendroglioma. *Neurology* 57: 340-342, 2001.
- 102) 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* 14:599-602, 2003.
- 103) Chinot OL, Honore S, Dufour H, et al. Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 19: 2449-2455, 2001.
- 104) Brandes AA, Basso U, Vastola F, et al. Carboplatin and teniposide as third-line chemotherapy in patients with recurrent oligodendroglioma or oligoastrocytoma: a phase II study. *Ann Oncol* 14: 1727-1731, 2003.
- 105) Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Correlations Between O6-Methylguanine DNA Methyltransferase Promoter Methylation Status, 1p and 19q Deletions, and Response to Temozolomide in Anaplastic and Recurrent Oligodendroglioma: A Prospective GICNO Study. *J Clin Oncol.* 24(29):4746-53,2006.
- 106) Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, et al. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res.* 16:1597-604, 2010.
- 107) Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and Prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 17: 2572-2578, 1999
- 108) Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's Criteria. *J Clin Oncol.* 27(18):2905-8, 2009
- 109) Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 28(11):1963-72, 2010.
- 110) Brandes AA, Franceschi E, Gorlia T, et al. Appropriate end-points for right results in the age of antiangiogenic agents: future options for phase II trials in patients with recurrent glioblastoma. *Eur J Cancer.* 48(6):896-903, 2012

- 111) Maschio M, Albani F, Baruzzi A, et al. Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *J Neurooncol* 80:97-100, 2006.
- 112) Maschio M, Dinapoli L, Zarabia A, et al. Issues related to the pharmacological management of patients with brain tumours and epilepsy. *Funct Neurol* 21:15-9, 2006.
- 113) Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors- Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54: 1886-1893, 2000.
- 114) Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin.* 19(2):313-45, 2001
- 115) Wen PY, Marks PW. Medical management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol* 14: 299-307, 2002.
- 116) Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 360:1361-8, 2002.
- 117) Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 77(12):1156-64, 2011.
- 118) Barker CA, Bishop AJ, Chang M, Beal K, Chan TA. Valproic Acid Use During Radiation Therapy for Glioblastoma Associated With Improved Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 19. [Epub ahead of print]
- 119) Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer.* 33(10):1592-6, 1997
- 120) Iorio A, Agnelli G. Low-molecular weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 160: 2327-2332, 2000.
- 121) Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, et al. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 43: 1111-1114, 1993.
- 122) Rees J, Watt H, Jäger HR, et al. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol.* 72(1):54-64, 2009.
- 123) Chang EF, Smith JS, Chang SM, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg.* 109(5):817-24, 2008.
- 124) Guillemin R, Menuel C, Duffau H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol.* ;87(2):181-7, 2008
- 125) Danchaivijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology* 247(1):170-8, 2008
- 126) Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20: 2076-2084, 2002.
- 127) Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A, et al (Nice Brain Tumor Study Group). Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology* 62(10):1783-7, 2004.
- 128) Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:549-56, 1996.
- 129) Karim AB, 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.
- 130) Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(1):218-24, 2011.
- 131) Pallud J, Capelle L, Taillandier L, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 11(2):176-82, 2009.
- 132) Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol.* 18(3):636-45, 2000
- 133) Weller M, Berger H, Hartmann C, et al. Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predictive or prognostic biomarker? *Clin Cancer Res.* 13(23):6933-7, 2007
- 134) Everhard S, Kaloshi G, Crinière E, et al. MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 60(6):740-3, 2006.
- 135) Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 27(25):4150-4, 2009.
- 136) Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, et al. Molecular markers in low-grade gliomas: predictive or prognostic? *Clin Cancer Res.* ;17(13):4588-99, 2011
- 137) Metellus P, Guyotat J, Chinot O, et al. Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients. *Neuro Oncol* 12(9):976-84, 2010.
- 138) Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 62: 753-64, 2008.

- 139) Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 26(8):1338-45, 2008
- 140) Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8(9):810-8, 2009.
- 141) Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20: 2267-76, 2002.
- 142) Roberge D, Souhami L, Olivier A, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: long-term follow-up. *Technol Cancer Res Treat* 5(1):1-8, 2006.
- 143) Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol*. 30(25):3065-70, 2012
- 144) Prabhu RS, Won M, Shaw EG, et al. Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02. *J Clin Oncol* 32(6):535-41, 2014
- 145) Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, 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.
- 146) Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 21:646-51, 2003.
- 147) Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 15: 3133-3138, 2004.
- 148) Brada M, Viviers L, Abson C, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 14: 1715-1721, 2003.
- 149) Ruda R, Bertero L, Trevisan E, et al. Phase II trial of dose-dense temozolomide as initial treatment for progressive low-grade oligodendroglial tumors: A multicentric study of the Italian Association of Neuro-Oncology (AINO). *J Clin Oncol* 30, (suppl; abstr 2037), 2012
- 150) Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, et al. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology*. 63(2):270-5, 2004
- 151) Levin N, Gomori JM, Siegal T. Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri: results with temozolomide. *Neurology*. 63(2):354-6, 2004
- 152) Van den Bent MJ, Keime-Guibert F, Brandes AA, et al. Temozolomide chemotherapy in recurrent oligodendroglioma. *Neurology* 57: 340-342, 2001.
- 153) Baumert BG, Mason WP, Ryan G, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). *J Clin Oncol* 31, (suppl; abstr 2007), 2013
- 154) Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C: Ependymoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 63(1):81-89, 2007
- 155) Swanson EL, Amdur RJ, Morris CG, Galloway TJ, et al. Intracranial ependymomas treated with radiotherapy: long-term results from a single institution. *J Neurooncol* 102(3):451-7, 2011.
- 156) Mork SJ, Loken AC: Ependymoma: a follow-up study of 101 cases. *Cancer* 40:907-15, 1977
- 157) Mansur DB, Perry A, Rajaram V, Michalski JM, Park TS, Leonard JR, Luchtman-Jones L, Rich KM, Grigsby PW, Lockett MA, Wahab SH, Simpson JR. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(2):387-91, 2005
- 158) Jung J, Choi W, Ahn SD, Park JH, Kim SS, Kim YS, Yoon SM, Song SY, Lee SW, Kim JH, Choi EK: Postoperative radiotherapy for ependymoma. *Radiat Oncol J* 30(4):158-64, 2012
- 159) Rousseau P, Habrand JL, Sarrazin D, Kalifa C, Terrier-Lacombe MJ, Rekeciewicz C, Rey A: Treatment of intracranial ependymomas of children: Review of a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:381-386, 1994
- 160) Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, Lo KH, Shultz B, Albright AL, Janosky J, Deutsch M: Intracranial ependymomas of childhood: Long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 37:655-666, 1995
- 161) Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA: Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 10(3):258-66, 2009
- 162) Rodríguez D, Cheung MC, Housri N, Quinones-Hinojosa A, Camphausen K, Koniaris LG: Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973-2005). *J Surg Res* 156(2):340-351, 2009
- 163) Dützmänn S, Schatlo B, Lobrinus A, Murek M, Wostrack M, Weiss C, Schaller K, Raabe A, Meyer B, Goldbrunner R, Franz K, Seifert V, Senft C: A multicenter retrospective analysis of treatment effects and quality of life in adult patients with cranial ependymomas. *J Neurooncol* 114(3):319-27, 2013

- 164) Massimino M, Gandola L, Garrè ML, Cama A, Modena P, Potepan P, Giangaspero F: Do we really need class 1 evidence results to give adjuvant radiation therapy to childhood intracranial ependymomas? *Childs Nerv Syst* 25(6):641-642, 2009
- 165) Iqbal MS, Lewis J. An overview of the management of adult ependymomas with emphasis on relapsed disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 25(12):726-33, 2013.
- 166) Paulino AC, Wen BC: The significance of radiotherapy treatment duration in intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:585-9, 2000
- 167) Taylor RE: Review of radiotherapy dose and volume for intracranial ependymoma. *Pediatr Blood Cancer* 42(5):457-60, 2004
- 168) Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, Hashimoto N: Longterm outcome in patients harboring intracranial ependymoma. *J Neurosurg* 103(1):31-37, 2005
- 169) Vanuytsel LJ, Bessell EM, Ashley SE, Bloom HJ, Brada M: Intracranial ependymoma: long-term results of a policy of surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:313-319, 1992
- 170) Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, Negoro Y, Hiraoka M: Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *J Neurooncol* 56:87-94, 2002
- 171) Goldwein JW, Leahy JM, Packer RJ, Sutton LN, Curran WJ, Rorke LB, Schut L, Littman PS, D'Angio GJ: Intracranial ependymomas in children. *Int J Radiat Oncol Phys* 19:1497-1502, 1990
- 172) Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW, Wong WW, Lyons MK, Schomberg PJ, Shaw EG: The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:953-958, 1998
- 173) Vanuytsel L, Brada M: The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:825-830, 1991
- 174) Merchant TE, Haida T, Wang MH, Finlay JL, Leibel SA: Anaplastic ependymoma: treatment of pediatric patients with or without craniospinal radiation therapy. *J Neurosurg* 86:943-949, 1997
- 175) Paulino AC: The local field in infratentorial ependymoma: does the entire posterior fossa need to be treated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:757-61, 2001
- 176) Landau E, Boop FA, Conklin HM, Wu S, Xiong X, Merchant TE: Supratentorial ependymoma: disease control, complications, and functional outcomes after irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85(4):193-199, 2013
- 177) Reni M, Brandes AA, Vavassori V, et al. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors *Cancer* 100(6):1221-9, 2004
- 178) Guyotat J, Metellus P, Giorgi R, et al. Infratentorial ependymomas: prognostic factors and outcome analysis in a multi-center retrospective series of 106 adult patients. *Acta Neurochir* 151(8):947-960, 2009
- 179) Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Meisner C, Slavc I, Pietsch T, Bamberg M: Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: Results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:287-295, 2000
- 180) Brandes AA, Cavallo G, Reni M, et al. A multi center retrospective study of chemotherapy for recurrent intracranial ependyma tumors in adults by the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *Cancer* 104(1):143-148, 2005
- 181) Chamberlain MC, Johnston SK: Temozolomide for recurrent intracranial supratentorial platinum-refractory ependymoma. *Cancer* 115(20):4775-4782, 2009
- 182) Rehman S, Brock C, Newlands ES: A case report of a recurrent intracranial ependymoma treated with temozolomide in remission 10 years after completing chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 29: 106-107, 2006
- 183) Soffietti R, Costanza A, Laguzzi E et al. Temozolomide in rare brain tumors of the adult: a prospective study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*: 23 (6) 1574, 2005
- 184) Buccoliero AM, Castiglione F, Rossi Degl'Innocenti D, et al. O6-Methylguanine-DNA-methyltransferase in recurring anaplastic ependymomas: PCR and immunohistochemistry. *J Chemother.* 20(2):263-8. 2008
- 185) Rudà R, Gilbert M, Soffietti R: Ependymomas of the adult: molecular biology and treatment. *Curr Opin Neurol* 21(6):754-761, 2008
- 186) Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ, et al. Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer* 72: 870-880, 1993.
- 187) Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Surgical neuropathology update: a review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system, 4th edition. *Arch Pathol Lab Med* 132(6):993-1007, 2008.
- 188) Wilson DA, Awad AW, Brachman D, et al. Long-term radiosurgical control of subtotally resected adult pineocytomas. *J Neurosurg.* 117(2):212-7. 2012
- 189) Fauchon F, Jouvett A, Paquis P, et al. Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 959-968, 2000.
- 190) Selvanathan SK, Hammouche S, Smethurst W, Salminen HJ, Jenkinson MD. Outcome and prognostic features in adult pineoblastomas: analysis of cases from the SEER database. *Acta Neurochir (Wien)* 154(5):863-9. 2012

- 191) Fèvre-Montange M, Hasselblatt M, Figarella-Branger D, et al. Prognosis and histopathologic features in papillary tumors of the pineal region: a retrospective multicenter study of 31 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 65(10):1004-11, 2006.
- 192) Dagnew E, Langford LA, Lang FF, et al. Papillary tumors of the pineal region: case report. *Neurosurgery* 60(5):E953-5; discussion E953-5, 2007.
- 193) Cardenas R, Javalkar V, Haydel J, et al. Papillary tumor of pineal region: prolonged control rate after gamma knife radiosurgery - a case report and review of literature. *Neurol India*. 58(3):471-6, 2010
- 194) Patel SK, Tomei KL, Christiano LD, Baisre A, Liu JK. Complete regression of papillary tumor of the pineal region after radiation therapy: case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 107(2):427-34, 2012
- 195) Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, et al. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* 20: 857-65, 2002.
- 196) Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology*. 93(6):1351-9, 1969
- 197) Fernandez-Teijeiro A, Betensky RA, Sturla LM et al. Combining gene expression profiles and clinical parameters for risk stratification in medulloblastomas. *J Clin Oncol* 22: 994-8, 2004
- 198) Gajjar A, Hernan R, Kocak M, et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 22: 984-93, 2004.
- 199) Brandes AA, Paris MK. Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 50: 121-128, 2004.
- 200) Brandes AA, Ermani M, Amista P, et al. The treatment of adults with medulloblastoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:755-61, 2003.
- 201) Brandes AA. Efficacy of tailored treatment for high- and low-risk medulloblastoma in adults: a large prospective phase II trial. Abstract, ASCO Annual Meeting (2010).
- 202) Carrie C, Lasset C, Alapetite C, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. Retrospective study of 156 patients. *Cancer* 74: 2352-60, 1994.
- 203) Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, et al. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1255-7, 1995.
- 204) Prados MD, Warnick RE, Wara WM, et al. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:1145-1152, 1995.
- 205) Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 21: 1581-91, 2003.
- 206) Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, et al. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol*. 31(23):2936-41, 2013
- 207) Strazzer S, Zucca C, Fiocchi I, et al. Epilepsy and neuropsychologic deficit in a child with cerebellar astrocytoma. *J Child Neurol* 21:817-20, 2006.
- 208) Bromberg JE, Siemers MD, Taphoorn MJ. Is a "vanishing tumor" always a lymphoma? *Neurology*. 59(5):762-4, 2002.
- 209) Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, et al. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 8: 227-234, 1997.
- 210) Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 21(2):266-72, 2003.
- 211) Ferreri AJ, Dell'Oro S, Foppoli M, et al. MATILDE regimen followed by radiotherapy is an active strategy against primary CNS lymphomas. *Neurology*. 66(9):1435-8, 2006
- 212) Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 374(9700):1512-20, 2009.
- 213) Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 11(11):1036-47, 2010
- 214) Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 89(6):1359-70, 2000.
- 215) Weller M, Martus P, Roth P, Thiel E, Korfel A; German PCNSL Study Group. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol*. 14(12):1481-4, 2012
- 216) Ferreri AJ, Licata G, Foppoli M, et al. Clinical relevance of the dose of cytarabine in the upfront treatment of primary CNS lymphomas with methotrexate-cytarabine combination. *Oncologist*. 16(3):336-41, 2011

- 217) Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C, et al. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 43:259-68, 1999
- 218) McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, et al. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery*. 46(1):51-60, 2000
- 219) Correa DD, Maron L, Harder H, et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol*. 18(7):1145-51, 2007.
- 220) Illerhaus G, Marks R, Müller F, et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. *Ann Oncol*. 20(2):319-25, 2009.
- 221) Cabanillas F. How important is whole brain radiotherapy for treatment of primary CNS lymphoma? *Lancet Oncol* 11(11):1011-2, 2010.
- 222) Ferreri AJ, DeAngelis L, Illerhaus G, et al. Whole-brain radiotherapy in primary CNS lymphoma. *Lancet Oncol*. 12(2):118-9; author reply 119-20, 2011.
- 223) Correa DD, Rocco-Donovan M, DeAngelis LM, et al. Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy. *J Neurooncol* 91(3):315-21, 2009.
- 224) Ferreri AJ, Verona C, Politi LS, et al. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(1):169-75, 2011.
- 225) Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 31(25):3061-8, 2013
- 226) Reni M, Ferreri AJ, Villa E. Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *Br J Cancer* 79: 530-534, 1999.
- 227) Reni M, Zaja F, Mason W, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 96(6):864-7, 2007.
- 228) Mappa S, Marturano E, Licata G, et al. Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Hematol Oncol*. 31(3):143-50, 2013
- 229) Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 19: 742-749, 2001.
- 230) Ferreri AJ, Crocchiolo R, Assanelli A, et al. High-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation in patients with primary central nervous system lymphoma: facts and opinions. *Leuk Lymphoma* 49(11):2042-7, 2008.
- 231) Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 62(3):809-13, 2005
- 232) Buckner JC, Peethambaram PP, Smithson WA, et al. Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol* 17: 933-941, 1999.
- 233) Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J, et al. Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. *J Neurosurg* 88:66-72, 1998.
- 234) Brandes AA, Pasetto LM, Monfardini S. The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev* 26: 233-242, 2000.
- 235) Brandes AA, Pasetto LM, Lumachi F, et al. Endocrine dysfunctions in patients treated for brain tumors: incidence and guidelines for management. *J Neuro-oncol* 47: 85-92, 2000.
- 236) Nieder C, Spanne O, Mehta MP, et al. Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? *Cancer*, 2010.
- 237) Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 12:884-98, 2007.
- 238) Gaspar LE, Scott C, Murray K, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 1001-1006, 2000.
- 239) Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008.
- 240) Christiaans MH, Kelder JC, Arnoldus EP, et al. Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache. *Cancer* 94:2063-8, 2002.
- 241) Arnold SM, Patchell RA. Diagnosis and management of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1085-107, vii, 2001.
- 242) Davey P. Brain metastases: treatment options to improve outcomes. *CNS Drugs* 16:325-38, 2002.
- 243) Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol* 52:199-215. 2004.

- 244) Schellinger PD, Meinck HM, Thron A: Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 44:275-81, 1999.
- 245) Kaal EC, Taphoorn MJ, Vecht CJ. Symptomatic management and imaging of brain metastases. *J Neurooncol* 75:15-20, 2005.
- 246) Ostergaard L, Hochberg FH, Rabinov JD, et al. Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 90:300-5, 1999.
- 247) Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 44:675-80, 1994.
- 248) Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors- Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54: 1886-1893, 2000.
- 249) Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 96(1):97-102, 2010.
- 250) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 322(8):494-500. 1990
- 251) Vecht CJ, Haaxma-reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33: 583-590, 1993.
- 252) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 78:1470-6, 1996.
- 253) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665-1672, 2004.
- 254) Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:291-8, 2000.
- 255) Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:37-46, 2005.
- 256) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA* 280: 1485-1489, 1998.
- 257) Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 29(2):134-41, 2011.
- 258) Pollock BE, Brown PD, Foote RL, et al. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol* 61:73-80, 2003.
- 259) Gerosa M, Nicolato A, Foroni R. The role of gamma knife radiosurgery in the treatment of primary and metastatic brain tumors. *Curr Opin Oncol* 15: 188-196, 2003.
- 260) Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 31(1):65-72, 2013
- 261) Rades D, Haatanen T, Schild SE, et al. Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases. *Cancer* 110:1345-50, 2007
- 262) Conill C, Berenguer J, Vargas M, et al. Incidence of radiation-induced leukoencephalopathy after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Clin Transl Oncol* 9:590-5, 2007.
- 263) DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39:789-96, 1989.
- 264) Li J, Bentzen SM, Renschler M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 25:1260-6, 2007.
- 265) Mehta MP, Shapiro WR, Phan SC, et al. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:1069-76, 2009.
- 266) Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 22:1118-25, 2004.
- 267) Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 22: 2101-07, 2004.

- 268) Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J*. 37(3):624-31, 2011.
- 269) Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 14(1):64-71, 2013.
- 270) Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 13(11):1087-95, 2012
- 271) Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, non-small cell lung carcinoma or malignant melanoma. A prospective study. *Cancer* 85: 1595-1605, 1999.
- 272) Postmus PE, Haaxma Reiche H, Smit EF, et al. Treatment of brain metastases of small cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole brain radiotherapy. A phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer / Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18: 3400-3408, 2000.
- 273) Guerrieri M, Wong K, Ryan G, et al. A randomized phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 46: 107-11, 2004.
- 274) Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 20(17):3644-50, 2002.
- 275) Verger E, Gil M, Yaya R, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(1):185-91, 2005.
- 276) Korfel A, Thiel E. Chemotherapy of brain metastases. *Front Radiat Ther Oncol* 33: 343-348, 1999.
- 277) Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 341(7):476-84, 1999.
- 278) Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 374(14):1344-55, 2016
- 279) Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A et al (2012) Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123:465–472.].
- 280) Zhao F, Ohgaki H, Xu L, Giangaspero F, Li C, Li P, Yang Z, Wang B, Wang X, Wang Z, Ai L, Zhang J, Luo L, Liu P. Molecular subgroups of adult medulloblastoma: a long-term single-institution study. *Neuro Oncol*. 2016 Jul;18(7):982-90.



Appendice: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): IM, MC

Date: 2012-09-20

Question: Should standard treatment + BCNU (gliadel wafer) vs standard treatment be used for malignant glioma ?^{1,2}

Settings: multicenter, 38 centers 14 countries EU prevalent

Bibliography: Westphal; Neuro Oncol. 2003 Apr;5(2):79-88

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Standard treatment + BCNU (gliadel wafer)	Standard treatment	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival (follow-up 12-30 months)												
1	randomised trials	very serious ^{3,4}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	63/106 (59.4%) ⁶	84/101 (83.2%) ⁶	HR 0.76 (0.55 to 1.05)	9 fewer per 100 (from 21 fewer to 1 more)	⊕□□□ VERY LOW	CRITICAL
Time to progression - not reported ⁷												
												CRITICAL
Karnofsky Performance Status decline (follow-up 12-30 months; assessed with: see notes ⁹)												
1	randomised trials	very serious ^{3,8}	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹⁰	no serious imprecision	none	63/120 (52.5%) ¹¹	73/120 (60.8%) ¹¹	HR 0.74 (0.55 to 1)	11 fewer per 100 (from 21 fewer to 0 more)	⊕⊕□□ LOW	CRITICAL
Neuroperformance deterioration												
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹⁰	no serious imprecision	none	-	-	_ ¹²	-	⊕⊕⊕□ MODERATE	CRITICAL
Intracranial hypertension (follow-up 12-30 months)												
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹⁰	no serious imprecision	none	11/120 (9.2%)	2/120 (1.7%)	RR 5.41 (2.54 to 11.57) ¹³	7 more per 100 (from 3 more to 18 more)	⊕⊕⊕□ MODERATE	CRITICAL

CSF leak (follow-up 12-30 months)											
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹⁰	no serious imprecision	none	6/120 (5%)	1/120 (0.83%)	RR 6.02 (2.06 to 17.55)	4 more per 100 (from 1 more to 14 more)	⊕⊕⊕□ MODERATE
CRITICAL											

¹ Standard treatment was a limited-field radiation

² Unilateral supratentorial cerebral tumor after intraoperative pathological diagnosis of malignant glioma

³ Randomization was done within each center and not centrally. Randomization should have had problems because those unfavorable prognostic factors (male and older patients), thought to be related to intervention, are more frequent in the placebo group.

⁴ Results referred to a not preplanned subgroup analysis (selected patients)

⁵ 95% confidence interval around the best estimated of effect includes no effect and is wide

⁶ Number of events estimated by available information using Parmar et al. methods

⁷ Although the authors stated, in the method section, they would have measured time to progression, in the results section they reported poor results for Progression-free survival. The two measures are quite different. However, we report part of the text: "Progression-free survival was similar in both treatment groups (5.9 months) (P = 0.90, stratified log-rank statistic)"

⁸ Clinical examination performed by the clinicians. No assessors blinding

⁹ A decline in the KPS score was defined as a KPS <60 for 2 consecutive assessments during the short-term follow-up period (study days 7–30) or for any 1 assessment during the long-term follow-up period (study months 1–12).

¹⁰ Presence of a low numbers of non-GBM

¹¹ Number of deterioration at 1 year after initial surgery

¹² In the ITT population, the difference between the BCNU wafer-treated group and the placebo wafer-treated group was statistically significant (P < 0.05, stratified log-rank statistic) for all but one. The exception was visual status (P = 0.09)

¹³ Nervous system adverse events occurred in ≥5% of either of the treatment groups (Abnormal gait, amnesia, aphasia, ataxia, brain edema, confusion, convulsion, depression, dizziness, facial paralysis, grand mal convulsion, hemiplegia, incoordination, neuropathy, speech disorder)

Author(s): IM MC

Date: 2012-09-25

Question: Should Temozolamide (TMZ-21) 100 mg/mq vs Temozolomide (TMZ-5) 200 mg/mq be used in recurrent HGC ?^{1,2}

Settings: advanced disease

Bibliography: Brada J clin Oncol 28:4601-4608 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Temozolamide (TMZ-21) 100 mg/mq	Temozolomide (TMZ-5) 200 mg/mq	Relative (95% CI)	Absolute		
overall survival (follow-up median 14 months)												
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	98/111 (88.3%)	95/112 (84.8%)	HR 1.32 (0.99 to 1.75)	7 more per 100 (from 0 fewer to 11 more)	⊕⊕□□ LOW	CRITICAL
progression free survival (follow-up median 14 months; assessed with: local and central pathology review (independent radiological review))												
1	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	106/111 (95.5%)	101/112 (90.2%)	HR 1.38 (1.04 to 1.82)	6 more per 100 (from 1 more to 8 more)	⊕⊕⊕□ MODERATE	CRITICAL
Quality of Life (follow-up median 14 months; measured with: EORTC C30 3.0 brain tumor module at baseline-12 and 24 weeks; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	60	77	-	MD 5.2 lower (10 to 0.4 lower) ⁷	⊕⊕⊕□ MODERATE	CRITICAL
Toxicity (follow-up median 14 months; assessed with: nausea, vomiting, neuropathy motor/sensory, rash,Hb, PLT, wbc tox, neutropenia, alt,ast ⁸)												
0	No evidence available											CRITICAL

¹ 100 mg/mq of TMZ for 21 days every 28 days -experimental schedule² 200 mg/mq of TMZ for 5 days every 28 days -standard schedule³ Secondary outcome in the secondary analysis (the comparison between different schedule of TMZ -> TMZ 21 vs TMZ 5 was the secondary analysis in this paper with sample size dictated by the primary comparison -> PCV vs combined TMZ schedules)⁴ 95% CI around the best estimate of effect includes both no effect and appreciable harm⁵ The study was not powered for this secondary comparison. The authors should have adjusted the sample size for this comparison.⁶ Low response rate at 12 and 24 weeks⁷ Results referred to 24 month assessment. Authors stated that "no clear differences were seen at 12 weeks".⁸ Toxicity (grade 3 or 4) experienced only during the first 12 weeks of treatment was compared. No statistically significant difference has been found. The most common side effects were motor neuropathy -> 14.5% (TMZ-5) and 13.6% (TMZ-21) and platelets decreasing ->15.% (TMZ-5) and 10% (TMZ-21).

Author(s): IDS, MC

Date: 31 may 2017

Question: NovoTTF in association with radiotherapy and chemotherapy compared to standard treatment with radiotherapy and Temozolomide in patients with de novo glioblastoma

Setting: inpatients

Bibliography: Stupp R. "Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs Temozolomide alone for Glioblastoma. A Randomized Clinical Trial". JAMA 2015;314(23):2535-2543

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	NovoTTF in association with radiotherapy and chemotherapy	standard treatment with radiotherapy and Temozolomide	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival - Intention to treat population (follow up: median 38 months)												
1	randomised trials	very serious a,b,d	not serious	not serious	serious	none	-/466	-/229	HR 0.76 (0.59 to 0.96)	-- per 100 (from -- to -)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Overall Survival- Per protocol population (follow up: median 38 months)												
1	randomised trials	serious b	not serious	not serious	very serious c,e	none	196/210 (93.3%)	84/105 (80.0%)	HR 0.64 (0.42 to 0.98)	16 fewer per 100 (from 1 fewer to 31 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Cognitive functions - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Progression Free Survival - Intention to treat population (follow up: median 38 months; assessed with: Mac Donalds criteria)												
1	randomised trials	very serious a,b,d,f	not serious	not serious	very serious c,g	none	-/466	-/229	HR 0.69 (0.55 to 0.86)	-- per 100 (from -- to -)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Progression Free Survival - Per protocol population (follow up: median 38 months; assessed with: Mac Donalds Criteria)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	NovoTTF in association with radiotherapy and chemotherapy	standard treatment with radiotherapy and Temozolomide	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	very serious b,d,f	not serious	not serious	very serious c,e,g	none	-/205	-/105	HR 0.62 (0.43 to 0.89)	-- per 100 (from -- to -)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Thrombocytopenia G3-4 (follow up: median 38 months; assessed with: NCI-CTCAE ver. 3.0)												
1	randomised trials	serious b	not serious	not serious	serious c,h	none	19/203 (9.4%)	3/101 (3.0%)	RR 3.15 (0.95 to 10.40)	6 more per 100 (from 0 fewer to 28 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Skin disorders (follow up: median 38 months; assessed with: NCI-CTCAE ver. 3.0)												
1	randomised trials	very serious b,f	not serious	not serious	serious c	none	0/203 (0.0%)	1/101 (1.0%)	not estimable	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

a. Results from the robustness analysis reported in the supplementary materials and not in the paper

b. We decide to downgrade for attrition bias, because of the large number of patients that not achieved at least 18 follow-up visits (695 patients were randomized and 315 completed at least 18 follow-up). There are no information about the number of patients lost to follow-up and reasons

c. We decided to downgrade because this is an interim analysis.

d. We decide to downgrade for selective outcome reporting bias due to the lack of information about the number of events (overall and by arm)

e. We decided to downgrade because the planned analysis was an intention-to-treat analysis

f. We decide to downgrade for performance bias: this was an open-labeled study. Possible detection bias: a central radiological review was planned but the results of the central review were not communicated to the study investigator and all treatment decisions were based on local imaging interpretation.

g. We decide to downgrade because the expected median progression free survival of the control group utilized for the sample size calculation (EORTC/NCIC study), is not comparable with the control group of this study. Patient enrollment occurred after the end of radio-chemotherapy, i.e. patients who had progressed early during radio-chemotherapy (i.e. patient with very poor prognoses) were excluded.

h. Inferential calculation of RR

QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?	
POPULATION:	Patients with advanced/metastatic cancer
INTERVENTION:	Early palliative care integrated with oncology treatment. Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato. Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020. In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.
COMPARISON:	solo practice model
MAIN OUTCOMES:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.						
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology				
	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	- ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}	
	Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	- ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}	
	Overall Survival (OS)	Study population		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}	
		35 per 100	35 per 100 (28 to 43)				
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-		

	<table><tr><td>Appropriate location of death - not reported</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td></td></tr><tr><td>Quality of life - caregiver - not reported</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td></td></tr></table>	Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-		Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-		
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-											
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-											
	a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988). b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017 c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. e. I2=67% f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014 j. Tattersall 2014 and Temel 2010 k. I2=92% l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm															
Undesirable Effects																

How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know	EVENTUALI EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIÀ APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons: 1. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 2. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 3. I²=67% for the quality of life outcome 4. Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. 5. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer 6. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L 7. I²=92% for the overall survival outcome 8. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A: 1.LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2.TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI(BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI. NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA. NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO. SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.	
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso). I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.	
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know	NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO. L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI. ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD. L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ No ○ Probably no	NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESTO TIPO DI SERVIZIO.	

● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI. LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE. E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITÀ DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE . NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI. E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITÀ DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

	JUDGEMENT						
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommenda- tion against the inter- vention 109) ○	Conditional recom- mendation against the intervention 110) ○	Conditional recom- mendation for the in- tervention 111) ○	Strong recommenda- tion for the interven- tion 112) ●
--	---	---	--

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

CONCLUSIONS

Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCI-TOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.
SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTA-ZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFERMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA.

Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI . SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSI-DERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI:” SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?”, SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITA' DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETA' E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:10.1177/0300891618792478).

COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSI; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRE-SA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIA' ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRA' ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.