



Linee guida

NEOPLASIE CEREBRALI

Edizione 2014



Coordinatore: Alba Brandes

Segretario Scientifico: Enrico Franceschi

Estensori:

Federica Bertolini,
Fabio Calbucci,
Girolamo Crisi,
Andres J Ferreri,
Maria Luisa Garrè
Silvia Scoccianti,
Chiara Tomasello

Referee AIRO

Stefano Magrini

Referee SINCH

Carmine Carapella

Indice

1.	Linee guida in neuro-oncologia.....	6
2.	Introduzione.....	6
3.	Classificazione.....	6
4.	Diagnosi e stadiazione.....	8
5.	Neoplasie gliali.....	9
6.	Prevenzione primaria.....	10
7.	Prevenzione secondaria.....	10
8.	Marcatori.....	10
9.	Fattori prognostici.....	11
10.	Biologia molecolare.....	13
11.	Terapia chirurgica.....	14
12.	Terapia adiuvante post-chirurgica.....	15
13.	Chemioterapia.....	17
14.	Glioblastoma di nuova diagnosi.....	18
15.	Follow-Up.....	21
16.	Paziente anziano.....	21
17.	Trattamento alla recidiva.....	24
18.	Gliomi anaplastici.....	26
19.	Valutazione della risposta.....	28
20.	Follow Up.....	30
21.	Terapia di supporto.....	30
22.	Gliomi a basso grado.....	31
23.	Tumori ependimali.....	34
24.	Neoplasie della pineale.....	39
25.	Medulloblastoma dell'adulto.....	39
26.	Linfomi primitivi cerebrali.....	41
27.	Neoplasie a cellule germinali.....	45
28.	Metastasi cerebrali.....	46
29.	Figure.....	53
30.	Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.....	72
31.	Bibliografia.....	74

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN** oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE*** (se presenti).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione clinica (3)
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 dell'evidenza viene indicata con lettere (A;B;C;D) che sintetizzano i *livelli di evidenza dei singoli studi*****. Ogni lettera indica la "**fiducia**" nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.
	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+

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

(3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve essere offerto</u> l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
Negativa Debole	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
Negativa Forte	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.

Note:

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito www.aiom.it

** SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

*** GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

****LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:

La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare il grado di raccomandazione 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 caso/controllo o di coorte o singoli studi 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.

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

1. 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.

2. 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.

3. Classificazione

Nel 2007 è stata pubblicata una revisione della classificazione dei tumori del SNC dell'Organizzazione mondiale della sanità (4) che sostituirà la classificazione precedente del 2000, alla quale la maggior parte dei Neuro-Patologi fa oggi riferimento. Rispetto alla precedente classificazione la WHO 2007 introduce 8 nuove entità istologiche (glioma angiocentrico, papilloma dei plessi corioidei atipico, neurocitoma extraventricolare, tumore glioneuronale papillare (PGNT), tumore glioneuronale formante rosette del quarto ventricolo, tumore papillare della regione pineale, pituitoma, oncocitoma a cellule fusate dell'adenioipofisi). Vengono inoltre introdotte alcune varianti istologiche (astrocitoma pilomixoide, medulloblastoma anaplastico, medulloblastoma con nodularità estensiva) in caso di evidenza di una differente distribuzione per fascia di età, sede di malattia, profilo genetico o comportamento clinico. Nella nuova classificazione sono stati maggiormente approfonditi i capitoli riguardanti la genetica molecolare e la differenziazione del grado istologico. Il tumore rabdoide è stato aggiunto tra le sindromi di predisposizione tumorale del SNC (4).

La classificazione WHO 2007 è schematicamente riassunta nella tabella sottostante:

- TUMORI DEL TESSUTO NEURO-EPITELIALE

Tumori astrocitari	Astrocitoma grado I (pilocitico, gigante a cellule subependimali) Astrocitomi diffusi (grado II) (pilomixioide, diffuso, xantoastrocitoma pleomorfo) Astrocitoma anaplastico (grado III) Glioblastoma (Grado IV) (var. a cell giganti, gliosarcoma)
Tumori oligodendrogliali	Oligodendroglioma (grado II) Oligodendroglioma Anaplastico (grado III)
Gliomi misti	Oligoastrocitoma (grado II) Oligoastrocitoma anaplastico (grado III)
Tumori ependimali	Ependimoma (grado II) Ependimoma mixopapillare e subependimoma (grado I) Ependimoma anaplastico (grado III)
Tumori dei plessi corioidei	Papilloma dei plessi corioidei (grado I) Papilloma dei plessi corioidei atipico (grado II) Carcinoma dei plessi corioidei (grado III)
Altri tumori neuroepiteliali	Glioma angiocentrico (grado I) Glioma cordoide del III ventricolo (grado II) Gangliocitoma, ganglioglioma (grado I) Ganglioglioma anaplastico (grado III) Astrocitoma desmoplastico infantile e ganglioglioma (grado I) Tumore neuroepiteliale disembrionoplastico (grado I)
Tumori misti gliali e neuronali	Neurocitoma centrale (Grado II) Neurocitoma extraventricolare (Grado II) Liponeurocitoma cerebellare (Grado II) Paranglioma spinale (Grado I) Tumore glioneuronale papillare (Grado I) Tumore glioneuronale formante rosette del IV ventricolo (Grado I)
Tumori neuroblastici	Neuroblastoma olfattorio (estesioneuroblastoma)
Tumori della pineale	Pinealocitoma (Grado I) Tumori pineali a differenziazione intermedia (Grado II-III) Tumore papillare della regione pineale (Grado II-III) Pinealoblastoma (Grado IV)
Tumori embrionali	Medulloblastoma (desmoplastico, a cellule giganti, melanotico, medullomioblastoma) (Grado IV) Tumori primitivi neuroectodermici del SNC (PNET) (Grado IV) Tumore rabdoide/teratoide atipico (Grado IV)

- TUMORE DEI NERVI PERIFERICI
 - Schwannoma (Grado I)
 - Neurofibroma (Grado I)
 - Perineurinoma (Grado I-III) tumori delle guaine nervose periferiche (MPNST) (grado II-IV)

- TUMORI MENINGEI
 - Meningioma (Grado I)
 - Meningioma atipico (Grado II)
 - Meningioma anaplastico o maligno (Grado III)
 - Emangiopericitoma (Grado II)
 - Emangiopericitoma anaplastico (Grado III)
 - Emangioblastoma (Grado I)

 - Tumori meningoteliali
 - Lipoma, liposarcoma, fibrosarcoma, condroma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, emangiopericitoma etc.

 - Tumori mesenchimali non meningoteliali
 - Melanocitosi diffusa, melanoma maligno, melanomatosi meningea

 - Tumori melanocitici
 - Emangioblastoma

 - Incerta origine
 - Emangioblastoma

- TUMORI EMOPOIETICI
 - Linfomi e plasmocitomi

- TUMORI A CELLULE GERMINALI
 - Germinomi (seminomi), carcinomi embrionali, carcinomi del sacco vitellino, corioncarcinomi, teratomi (maturi, immaturi, con trasformazione maligna), misti

- TUMORI DELLA REGIONE SEL-LARE
 - Craniofaringioma (Grado I)
 - Tumore a cellule granulari della neuroipofisi (Grado I)
 - Pituicitoma (Grado I)
 - Oncocitoma a cellule fusate dell'adenipofisi (Grado I)

- TUMORI METASTATICI

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.

4. Diagnosi e stadiazione

- Lo studio RM in paziente con neoplasia cerebrale dovrebbe comprendere almeno una sequenza assiale o coronale T1-pesata senza gadolinio, quindi sequenze multiple T1-pesate con gadolinio secondo i tre assi, e sequenze in T2 e FLAIR (generalmente assiale o coronale).
Salvo rare eccezioni (ad esempio astrocitoma pilocitico) l’enhancement è tipico delle forme ad alto grado, e l’area tumorale viene misurata come prodotto dei due diametri perpendicolari maggiori dei noduli di enhancement che appaiono nelle scansioni in T1 con gadolinio (6, 7). Per le forme a basso grado, 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.
- Lo studio radiologico pre-operatorio può essere eventualmente completato con angio-RM per meglio chiarire le caratteristiche della circolazione intratumorale e per pianificare in modo migliore l’intervento.

- La risonanza magnetica a spettroscopia nucleare (MRS) è una tecnica promettente in grado di fornire dati multiparametrici registrando i differenti pattern spettrali del tessuto cerebrale in base alla diversa distribuzione di N-acetilaspargato e creatina (elevati nel tessuto sano) e della colina e lattato (elevati nei tessuti tumorali). La MRS può così visualizzare l'estensione del tessuto neoplastico e contemporaneamente quantificare la sua attività metabolica; ciò si presta ad essere particolarmente utile per il monitoraggio della risposta alla chemioterapia, per il precoce riscontro delle recidive (8), oppure per la diagnosi differenziale fra tumore e radionecrosi. L'utilizzo di altre metodiche funzionali in RM, quali l'analisi della diffusione e della perfusione, possono fornire ulteriori informazioni sulla cellularità e sulla vascolarizzazione delle regioni analizzate.
- L'estensione della TC encefalo 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 RMN 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 avere un danno di barriera e captare 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).

5. 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.

5.1 Fattori di rischio

Recentemente una meta-analisi su un'ampia popolazione di pazienti monitorati per un uso ≥ 10 anni di telefoni cellulari o cordless ha evidenziato un potenziale aumento del rischio di neurinomi dell'acustico (OR 2.4) e di gliomi (OR 2.0) nell'utilizzo di telefoni cellulari ≥ 10 anni (10).

La rilevanza epidemiologica di questa osservazione, come quella di un'esposizione ad alcune sostanze (cloruro di vinile, pesticidi e fertilizzanti) oppure di una precedente irradiazione encefalica rimane ancora speculativa.

Il ruolo della predisposizione genetica è considerato significativo in alcune rare sindromi, di cui sono in studio gli eventi molecolari (generalmente inattivazione di geni oncosoppressori).

- Neurofibromatosi di tipo I (neurofibromi muco-cutanei multipli e chiazze cutanee caffelatte) e tipo II (neurinomi del VIII nervo cranico, spesso bilaterali).
- Sindrome di Li Fraumeni (carcinoma mammario, sarcomi, tumori cerebrali, leucemie).
- Sindrome di Turcot (poliposi familiare con aumentata incidenza di carcinomi del colon-retto e tumori astrocitari).
- Sindrome di Von Hippel Lindau (emangioblastomi multipli retinici ed intra-assiali, cisti e carcinoma renale o pancreatico, feocromocitoma).
- Sindrome di Cowden (gangliocitoma displastico del cervelletto, carcinoma mammario, trichilemmomi).

Si stima che circa il 5% delle neoplasie gliali presenti una componente ereditaria.

Blumenthal e Cannon -Albright (11) hanno valutato retrospettivamente l'incidenza di neoplasie gliali familiari nella popolazione dello Utah, rilevando un aumento del rischio relativo, per i parenti di primo e secondo grado, nei pazienti affetti da astrocitoma (RR 3.82 e 1.91) e per i parenti solo di primo grado nei pazienti affetti da glioblastoma (RR 2.29). Ulteriori studi di tipo prospettico saranno necessari per chiarire un'eventuale associazione a fattori ambientali e per individuare le alterazioni molecolari associate alla familiarità.

6. Prevenzione primaria

Attualmente non esistono indicazioni nella prevenzione primaria dei tumori cerebrali.

7. Prevenzione secondaria

Pazienti affetti dalle sindromi ereditarie sopra citate dovrebbero eseguire follow-up frequenti e mirati ai diversi distretti corporei colpiti, anche se non è dimostrato che ciò ne aumenti la sopravvivenza. Tranne la neurofibromatosi, si tratta comunque di sindromi rare di limitata rilevanza epidemiologica.

Per molti pazienti la diagnosi di tumore cerebrale viene posta in ritardo anche di molti mesi rispetto alla prima comparsa di sintomi, soprattutto se il sintomo è la cefalea intermittente oppure sfumati deficit cognitivi o motori. La comparsa di crisi epilettiche in età adulta è in genere associata a patologie organiche cerebrali (neoplastiche) e si consiglia un precoce ricorso a indagini neuroradiologiche.

Non esistono prove significative che una diagnosi precoce condizioni favorevolmente la sopravvivenza in tutti i tumori cerebrali, anche se è naturale ipotizzare che lesioni tumorali di piccole dimensioni possano essere operate più facilmente in modo radicale e/o rispondere meglio ai trattamenti radio/chemioterapici.

Medici di base o specialisti non dovrebbero mai sottovalutare la prima comparsa di deficit neurologici focali, soprattutto in pazienti giovani.

8. Marcatori

Non esistono marcatori circolanti per le neoplasie gliali.

9. Fattori prognostici

Età, Performance Status, e grado istologico rappresentano i fattori prognostici più rilevanti per le neoplasie gliali nella maggioranza degli studi randomizzati.

Nel 1993, il Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), ha condotto un'analisi multivariata su 1.578 pazienti affetti da neoplasie astrocitarie di alto grado, per identificare categorie prognostiche, meglio stratificare i pazienti e fornire un "parametro" per gli studi clinici; è stato usato un metodo statistico non parametrico definito Recursive Partitioning Analysis (RPA), che ha confrontato variabili dicotomiche pre-trattamento, cioè correlate al paziente e al tumore quali l'età, il Karnofsky Performance Status (KPS) e l'istologia, con variabili legate al trattamento, quali l'entità della resezione chirurgica e la dose erogata di radioterapia. Sono stati quindi identificati 6 gruppi prognostici, illustrati nella tabella seguente (12).

Recentemente, durante l'ASCO 2012, sono stati presentati i dati del Radiotherapy Oncology Group (RTOG) in cui la classificazione RPA veniva integrata con variabili molecolari quali pAKT, c-MET, MGMT, IDH1, profili mRNA; tale modello ha mostrato come l'implementazione di fattori clinici e biologici possa aumentare la capacità di identificare gruppi prognostici significativamente differenti fra loro.

Classi prognostiche secondo RTOG.

Classe	Fattori prognostici	Sopravvivenza mediana in mesi
I	età < 50 anni astrocitoma anaplastico chirurgia non deficit neurologici	58.6 mesi
II	età ε 50 anni KPS 70-100 astrocitoma anaplastico almeno 3 mesi fra comparsa dei sintomi e chirurgia	37.4 mesi
III	età < 50 anni astrocitoma anaplastico chirurgia deficit neurologici	17.9 mesi
	età < 50 KPS 90-100 glioblastoma	
IV	età < 50 KPS < 90 glioblastoma	11.1 mesi
	età ε 50 anni KPS 70-100 astrocitoma anaplastico meno di 3 mesi fra comparsa dei sintomi e chirurgia	
	età > 50 glioblastoma resezione chirurgica non deficit neurologici	

Classe	Fattori prognostici	Sopravvivenza mediana in mesi
V	età \leq 50 KPS 70-100 glioblastoma resezione chirurgica con deficit neurologici sola biopsia seguita da almeno 54.4 Gy	8.9 mesi
	età \leq 50 KPS $<$ 70 non deficit neurologici	
VI	età \leq 50 KPS 70-100 glioblastoma sola biopsia seguita da meno di 54.4 Gy	4.6 mesi
	età \leq 50 KPS $<$ 70 deficit neurologici	

Nel 2005 uno studio clinico randomizzato di fase 3 condotto dall' European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) e dal National Cancer Institute of Canada (NCIC) dimostrò che l'aggiunta della chemioterapia con temozolomide alla radioterapia prolungava significativamente la sopravvivenza dei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi (13). Tale studio confermò la validità di tali parametri quali variabili pre-trattamento con significato prognostico. Infatti un'analisi esplorativa per sottogruppi - età, sesso, radicalità chirurgica, WHO performance status, uso o meno di corticosteroidi rivelò che nelle diverse classi il beneficio clinico era mantenuto, con la sola eccezione dei pazienti con basso performance status o sottoposti alla sola biopsia. Successivamente, sulla stesso campione, fu condotto uno studio che confermò che le classi RPA mantenevano il loro valore prognostico in entrambe le coorti; nelle classi RPA secondo EORTC la presenza o meno di deficit neurologico è definito dal Mini-mental Status Examination e il PS è definito secondo WHO (14).

Classi prognostiche secondo EORTC

Classe	Fattori prognostici	Sopravvivenza mediana in mesi (radioterapia)	Sopravvivenza mediana in mesi (temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia)
III	età $<$ 50 WHO PS 0 glioblastoma	15	21
	età $<$ 50 WHO PS 1-2 glioblastoma età \leq 50 glioblastoma chirurgia totale/parziale MMSE \leq 27	13	16
V	età \leq 50 glioblastoma solo biopsia MMSE $<$ 27	9	10

Età, performance status e grado istologico rappresentano variabili pre-trattamento rilevanti. I dati di sopravvivenza delle singole classi RTOG rappresentano un valido paragone storico per gli studi non randomizzati, da considerare sempre quando la numerosità campionaria consenta una adeguata analisi per sottogruppo.

10. Biologia molecolare

Recentemente, alla tradizionale definizione istopatologica delle neoplasie gliali, si è affiancata una dettagliata caratterizzazione molecolare, mediante l'uso di marcatori dotati di valore predittivo e prognostico. **MGMT**. Il gene *MGMT* è collocato nel locus 10q26 e codifica per una proteina del sistema di riparazione del DNA, la O6-metilguanina DNA-metiltransferasi, che rimuove gruppi alchilici potenzialmente mutageni dalla posizione O6 delle basi guaniniche, un importante sito di alchilazione (15). La riparazione del DNA consuma la proteina MGMT, il cui livello deve essere ripristinato per garantire l'omeostasi cellulare. Nel caso in cui invece il danno alle basi nucleotidiche non venga corretto, esso induce morte cellulare per necrosi o apoptosi. Un elevato livello di attività di MGMT nella cellula tumorale annulla quindi l'effetto terapeutico degli agenti alchilanti producendo un fenotipo resistente. Il silenziamento epigenetico del gene *MGMT* attraverso la metilazione del promotore si associa a perdita della sua espressione e conseguentemente il meccanismo di riparo del DNA viene inficiato. In uno studio di fase 2, nel quale pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma ricevevano un trattamento combinato radioterapico e chemioterapico con temozolomide, emerse che la metilazione del promotore del gene MGMT era associata ad un prolungamento della sopravvivenza (16). Tale dato fu poi confermato dallo studio randomizzato di fase 3 condotto da EORTC e NCIC (13). Una possibile spiegazione fu avanzata partendo dai dati dello studio traslazionale di accompagnamento, il cui scopo era di valutare lo stato di metilazione del promotore del gene *MGMT* nei pazienti dello studio sopra descritto (17); tra i pazienti che presentavano metilazione di *MGMT*, vi era un significativo aumento della sopravvivenza nel gruppo trattato con radioterapia e chemioterapia rispetto al gruppo di controllo, (rispettivamente 21.7 mesi e 15.3 mesi); tale differenza era invece marginalmente significativa in assenza di metilazione. Da una recente analisi con un prolungamento del follow up dello studio EORTC/NCIC emerge che il trattamento con temozolomide mantiene un beneficio in sopravvivenza statisticamente significativo (18, 19).

La valenza prognostica di questa alterazione epigenetica è stata recentemente confermata anche in una analisi dello studio del Medical Research Council britannico (MRC12) in cui alla recidiva dopo sola radioterapia i pazienti affetti da glioblastoma ricevevano chemioterapia con temozolomide o seconda lo schema PCV (CCNU, procarbazine, vincristina) (20). Anche i dati provenienti da studi randomizzati (21, 22) su gliomi anaplastici confermano il ruolo prognostico di tale alterazione genetica. Recentemente si sono resi disponibili anche dati relativi alla popolazione anziana con lo studio NOA-08, dal quale è emerso che pazienti con età superiore a 65 anni con promotore del gene MGMT metilato e trattati con temozolomide presentano una sopravvivenza significativamente migliore (23).

Un recente studio ha inoltre dimostrato l'importanza della determinazione dello stato di metilazione alla diagnosi e non alla recidiva poiché il pattern di metilazione possa cambiare, specialmente dopo trattamento chemioradioterapico, al ripresentarsi della malattia. Il valore prognostico della metilazione di MGMT non viene però mantenuto al momento della recidiva lasciando ipotizzare che meccanismi di resistenza (ad es. MSH 2, MSH6, PMS2) possano insorgere con il progredire della malattia (24).

Co-delezione dei cromosomi 1p/19q. Questa anomalia cromosomica caratterizza fortemente le neoplasie oligodendrogliali. La codelezione è presente nello 0-10% degli astrocitomi, nel 21-59% degli oligoastrocitomi e nel 39-70% degli oligodendrogliomi. Le anomalie di 1p/19q sono più frequenti nelle neoplasie oligodendrogliali a sede frontale, occipitale e parietale, rispetto a quelle temporali, insulari e diencefaliche.

Nel 2006 sono stati pubblicati i risultati di uno studio condotto dal EORTC, in cui i pazienti con oligodendroglioma anaplastico e oligoastrocitoma anaplastico venivano randomizzati a ricevere radioterapia e chemioterapia secondo lo schema PCV o sola radioterapia (22); dal confronto tra le due coorti emerse una differenza significativa in PFS (23 verso 13 mesi) a favore del gruppo di trattamento radioterapico e

chemioterapico. I pazienti furono inoltre valutati per la delezione 1p/19q, che risultò essere un potente fattore prognostico: dopo 5 anni di follow-up, indipendentemente dal trattamento, era vivo circa il 70% dei pazienti con delezione 1p/19q contro il 30% di quelli non deleti. I risultati recentemente aggiornati (25) hanno confermato il ruolo prognostico di tale alterazione genetica.

In tutte le neoplasie gliali deve essere ricercata la presenza di una componente oligodendrogliale e lo stato di delezione cromosomica di 1p e 19q, poichè questa conferisce non solo una prognosi favorevole ma una predittività ed indicazione a chemioterapia.

IDH1-IDH2. Una recente analisi genome-wide ha evidenziato che mutazioni somatiche nel codone 132 del gene della isocitrato deidrogenasi di tipo 1 sono presenti nel 12% dei glioblastomi; tali mutazioni erano più frequenti in pazienti giovani e affetti da glioblastoma secondario (26). Tale gene codifica per una carbossilasi che converte l'isocitrato in α -chetoglutarato, con produzione di NADPH; quest'ultimo riduce il glutatione, che funge da antiossidante nel metabolismo cellulare. La forma mutante dell'enzima porta alla formazione di un substrato – il 2-idrossi-glutarato (2HG) – che rappresenta un oncometabolita in grado di modificare lo stato di metilazione del DNA. Su tale evidenza fu prodotto uno studio su 445 neoplasie del sistema nervoso centrale e 454 neoplasie extra-craniche: lo scopo era valutare la prevalenza delle mutazioni a carico dei loci di IDH1 e IDH2, quest'ultimo codificante per un prodotto enzimatico con funzione analoga. Le mutazioni erano presenti nel 90% degli astrocitomi diffusi, nella totalità degli oligoastrocitomi e degli oligodendrogliomi, nel 85% dei glioblastomi secondari, nel 5% dei glioblastomi *de novo*, nello 0% dei glioblastomi pediatrici e degli astrocitomi pilocitici. I pazienti con astrocitoma anaplastico e glioblastoma con IDH1 e IDH2 mutati erano significativamente più giovani di quelli privi di mutazione (34 verso 56, 32 verso 59 anni, rispettivamente) (27). La mutazione di IDH1 rappresenta inoltre un potente fattore prognostico ed è frequentemente correlato ad un fenotipo metilatore del DNA (CIMP).

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)

11. Terapia chirurgica

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 di 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); uno studio del 1988 mostrò come l'entità del residuo post-operatorio, misurato attraverso tomografia computerizzata, correlasse negativamente con la prognosi (31) - Livello di evidenza 2+. 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; 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.

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

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.

Con l'eccezione dell'astrocitoma pilocitico, le cellule gliomatose hanno elevate capacità invasive nel tessuto circostante sano, ove sono riscontrabili anche vari centimetri oltre il confine macroscopico della neoplasia; di conseguenza una radicalità chirurgica microscopica è pressoché impossibile. La recidiva post-chirurgica è purtroppo la regola anche in assenza di residui radiologicamente evidenti, ed in più dell'80% dei casi si verifica proprio in prossimità del letto chirurgico.

12. Terapia adiuvante post-chirurgica

I risultati di cura nelle neoplasie cerebrali sono ancora modesti, per cui dovrebbe essere sempre considerata l'opportunità di inserire i pazienti in studi prospettici multicentrici che abbiano ovviamente i presupposti scientifici adeguati, sia sulla base di dati di tossicità accettabile, sia di efficacia terapeutica.

12.1 Radioterapia

Con la sola chirurgia, pochi pazienti con glioma maligno superano i 6 mesi di vita, mentre la radioterapia esclusiva post-operatoria prolunga in modo significativo la sopravvivenza mediana fino a circa 12 mesi per il glioblastoma multiforme e 3 - 5 anni per l'oligoastrocitoma e oligodendroglioma anaplastico (33).

La radioterapia ha un ruolo significativo nei trattamenti dei pazienti con gliomi ad alto grado. Una revisione sistematica e meta-analisi di 6 studi randomizzati che hanno confrontato la radioterapia postoperatoria con l'assenza della stessa radioterapia ha mostrato un significativo vantaggio in sopravvivenza conferito dal trattamento radioterapico (risk ratio = 0.81; 95% CI: 0.74–0.88) (34) (Livello di evidenza: 1++).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
A	Nei pazienti affetti da glioma ad alto grado la radioterapia deve essere eseguita come trattamento postoperatorio, qualora non esistano controindicazioni specifiche legate alle caratteristiche / estensione della lesione (34).	Positiva forte

Il trattamento radioterapico standard dei tumori gliali di alto grado prevede l'erogazione di 60 Gy in 30 frazioni giornaliere da 2 Gy ciascuna (sei settimane totali di trattamento), e dovrebbe iniziare il più presto possibile, compatibilmente con la guarigione chirurgica, in genere entro 4-6 settimane dall'intervento. Il volume target è costituito dal nodulo di enhancement visualizzato alla RM preoperatoria nelle sequenze T2 pesate più un margine adeguato in considerazione della tendenza infiltrativa di queste neoplasie (generalmente 2-3 cm). La presenza di lesioni multiple bilaterali richiede invece l'estensione del campo all'intero encefalo ma dosaggio ridotto (45-50 Gy).

Non esiste indicazione a superare i 60 Gy nella pratica clinica ordinaria. Numerosi tentativi di migliorare i risultati ottenuti con la radioterapia convenzionale sono stati effettuati come l'iperfrazionamento giornaliero, l'utilizzo di radiosensibilizzanti (35), l'impianto locale di sorgenti radioattive (brachiterapia), o di iperossigenazione mediante terapia iperbarica, l'impiego diborofenilalanina associata ad un fascio di neutroni (Boron Neutron Capture Therapy-BNCT), ma nessuno di questi approcci si è dimostrato finora più vantaggioso.

La radioterapia può temporaneamente aggravare un edema pre-esistente, specie nei casi non operati per cui in presenza di ipertensione endocranica fortemente sintomatica con shift della linea mediana e/o iniziale erniazione cerebrale, può rendersi necessaria una temporanea interruzione del trattamento con potenziamento della terapia antiedemigena.

In ogni caso il dosaggio della terapia steroidea deve essere limitato alla minore dose in grado di controllare i sintomi da ipertensione endocranica.

12.2 Altre tecniche radioterapiche

L'impiego di tecniche radioterapiche speciali, quali la radiochirurgia o la radioterapia stereotassica frazionata, nonché di radio sensibilizzanti, radioterapia metabolica e radioimmunoterapia non hanno ad oggi prodotto vantaggi clinici rispetto al trattamento standard.

Nei pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma con diametro ≤ 4 cm, l'utilizzo di un boost di radiochirurgia seguito da radioterapia e BCNU non determina un aumento della sopravvivenza o del controllo locale di malattia rispetto al trattamento con sola radioterapia e BCNU (36). (Livello di evidenza: 1+)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti affetti da glioblastoma di nuova diagnosi il boost di radiochirurgia seguito da radioterapia e BCNU non deve essere utilizzato (36).	Negativa forte

Nei pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione l'evidenza clinica è tuttora insufficiente per supportare un vantaggio sulla sopravvivenza di questa metodica rispetto ad altre strategie terapeutiche come la chirurgia, la chemioterapia o la terapia di supporto.

L'uso della radiocirurgia alla recidiva può aumentare la sopravvivenza ed il controllo di malattia in pazienti selezionati, ma a costo di una possibile tossicità. In assenza di livelli maggiori di evidenza, questa procedura può essere considerata un'opzione in pazienti selezionati (Livello di evidenza: 3) (37).

Questa metodica combina il vantaggio di somministrare alte dosi al tumore, con il potenziale beneficio dato dal frazionamento, tuttavia un recente studio di fase II su 76 pazienti affetti da glioblastoma non ha riportato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai controlli storici. (livello di evidenza: 3)(38). Anche se un'analisi per sottogruppi rivela un possibile vantaggio per i pazienti sottoposti a chirurgia radicale essa non può essere considerata una metodica standard e/o con livelli di prova sufficienti (37).

Numerosi trials finora eseguiti non hanno dimostrato nessun vantaggio significativo di sopravvivenza globale ottenibile mediante l'utilizzo di svariati farmaci radiosensibilizzanti. Anche la radioimmunoterapia metabolica, che utilizza anticorpi radiomarcanti iniettati per via sistemica o intratumorale, rimane tuttora sperimentale perché non esistono trials di fase III che ne dimostrino un vantaggio sulla sopravvivenza.

12.2.1 Tossicità Neurologica

Per il frazionamento convenzionale (< 2.5 Gy/fraz) il rischio di radio necrosi (non sempre sintomatica) è dell'ordine del 5-10% per dosi superiori 60-65 Gy. Il rischio è maggiore per dosi frazione superiori a 2.5-3 Gy, sempre associate a dosi totali relativamente elevate. Nel caso di tecniche radio chirurgiche, la tossicità aumenta proporzionalmente al volume del bersaglio.

Principali fattori che aumentano il rischio di tossicità neurologica dovuta alla radioterapia encefalica sono i seguenti:

- Età > 65 anni
- Maggior volume di trattamento o radioterapia panencefalica
- Dose totale > 60 Gy, singole frazioni > 2,5 Gy
- Radiazioni ad alto LET (es: neutroni) o brachiterapia
- Patologie cerebrali, vascolari o metaboliche concomitanti (diabete, ipertensione, demenza iniziale, collagenopatie)
- Utilizzo di chemioterapici (soprattutto pre-esposizione a metotrexate)

13. Chemioterapia

13.1 Terapia primaria

Non esistono attualmente indicazioni ad approcci di radioterapia o chemioterapia primaria precedente alla chirurgia. In ambito neuro-oncologico il termine chemioterapia primaria viene comunemente usato per indicare trattamenti eseguiti prima della radioterapia.

13.2 Terapia adiuvante

L'elevata chemioresistenza delle neoplasie gliali e la presenza della barriera ematoencefalica rappresentano i principali ostacoli che hanno rallentato l'applicazione della chemioterapia nei gliomi. Studiate fin dalla fine degli anni '70, le nitrosouree sono state a lungo i principali farmaci utilizzati per il trattamento delle neoplasie gliali, sia in modo "adiuvante" al termine della radioterapia oppure alla recidiva o progressione radiologica di malattia in pazienti già irradiati.

Anche se singoli studi di fase II riportarono significativi tassi di risposta, vari studi randomizzati di fase III non riuscirono a dimostrare un significativo impatto sulla sopravvivenza globale rispetto alla sola radioterapia. Successive meta-analisi hanno invece dimostrato un vantaggio statisticamente significativo, anche se clinicamente modesto.

In metanalisi, la chemioterapia adiuvante con nitrosouree conferisce un vantaggio statisticamente significativo di sopravvivenza nei pazienti con glioma maligno già operato e radio-trattato (Livello di evidenza 1++). L'incremento assoluto varia dal 5 al 10% a due anni.(39, 40)

Istologia	Incremento di sopravvivenza a 2 anni	Tipologia di studio	Autori
AA e GBM	dal 16.4 al 25%	Meta-analisi di 16 precedenti studi randomizzati, più di 3.000 pazienti totali	Fine Cancer 1993 (39)
AA GBM	dal 31 al 37% dal 9 al 13%	Meta-analisi su dati individuali di 3004 pazienti arruolati in 12 studi randomizzati	Stewart Lancet 2002 (40)

Il trattamento adiuvante delle singole istologie verrà trattato negli specifici paragrafi.

14. Glioblastoma di nuova diagnosi

14.1 Storia naturale

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). I sintomi più comuni al momento dell'esordio clinico sono spesso causati da un incremento della pressione intracranica, deficit focali (in relazione alla sede della lesione ed associati ad edema perilesionale) e crisi comiziali. Per molti pazienti la diagnosi di glioblastoma viene posta alcune settimane dopo la comparsa dei sintomi iniziali, soprattutto nei pazienti con cefalea intermittente o deficit motori o cognitivi sfumati. Ovviamente un primo episodio di crisi epilettiche e/o la comparsa di sintomi neurologici focali rendono necessaria l'esecuzione di una TC o RM con mezzo di contrasto.

I glioblastomi si presentano radiologicamente come lesioni con presa di contrasto irregolare (spesso con aspetto di iperintensità ad anello con centro necrotico), dopo iniezione di gadolinio nelle immagini T1-pesate.

Dal punto di vista anatomo-patologico i glioblastomi sono caratterizzati dall'infiltrazione del tessuto cerebrale circostante (cellule tumorali possono essere ritrovate anche a distanza di parecchi centimetri dalle aree con presa di contrasto), dalla presenza di necrosi e dalla marcata proliferazione dell'endotelio.

La prognosi dei pazienti affetti da glioblastoma è infausta, con mediane di sopravvivenza intorno a 12-18 mesi e meno del 10% dei pazienti che sopravvive oltre i 5 anni, sebbene le nuove conoscenze di biologia molecolare e citogenetica abbiano permesso di differenziare particolari sottogruppi di pazienti con prognosi significativamente migliore.

La pianificazione dell'iter terapeutico dovrebbe essere discusso in equipe multidisciplinare.

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 6 cicli di temozolomide adiuvante (150-200 mg/m² x 5 giorni, ogni 28) (13).

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 ($p > 0.0001$). In corso di terapia concomitante è raccomandata la profilassi con sulfametoxazolo/trimetoprim o pentamidina per ridurre il rischio di polmoniti da *Pneumocystis Carinii* (Livello di evidenza: 1++) (18).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
A	Nei pazienti con meno di 70 anni alla radioterapia deve essere associato un trattamento con temozolomide concomitante ed adiuvante (13).	Positiva forte

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 (pseudoPD) 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 pseudo progressione 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*.

È pertanto consigliata prudenza nella valutazione della progressione di malattia ad un mese dal termine della terapia concomitante.

14.2 Aspetti di biologia molecolare

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 (17).

In base alle attuali conoscenze scientifiche, la determinazione dello stato di metilazione del gene *MGMT*, da eseguirsi con metodica PCR metilazione specifica, dovrebbe essere eseguita in tutti gli studi clinici sui gliomi maligni. 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*.

14.3 Utilizzo di WAFERS di carmustina (GLIADEL)

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) (Livello di evidenza 1-).

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)

L'efficacia e la sicurezza del trattamento in oggetto è stata valutata applicando il metodo GRADE. Si riporta di seguito la raccomandazione sintetica mentre si rimanda al capitolo dedicato al GRADE per ulteriori approfondimenti (bilancio beneficio/danno, votazioni, etc)

Qualità dell'evidenza GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	<p><i>Nei pazienti con lesione cerebrale radiologicamente compatibile con glioblastoma di nuova diagnosi l'impianto di Gliadel non deve essere utilizzato.</i></p> <p><i>* 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 capitolo 30).</i></p>	Negativa forte

14.4 Utilizzo di nuovi farmaci a bersaglio molecolare mirato

Due farmaci antiangiogenetici sono stati studiati up-front in associazione al trattamento standard in protocolli di fase I/II e III: bevacizumab e cilengitide.

Bevacizumab

Due studi clinici prospettici randomizzati di fase III con bevacizumab (AVAglio e RTOG 0825) sono stati presentati di recente a congressi internazionali (49, 50).

Lo studio AVAglio ha randomizzato 921 pazienti a ricevere il trattamento standard (temozolomide concomitante e adiuvante alla radioterapia) ± bevacizumab. Gli obiettivi co-primari erano la PFS e OS. 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), non della sopravvivenza globale (49).

Lo studio RTOG 0825 aveva disegno ed obiettivi simili al precedente: in tale studio dei 978 pazienti registrati, solo 637 sono stati definitivamente randomizzati. 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).

Relativamente al confronto di questi 2 studi di fase III, lo studio RTOG è caratterizzato da un significativo numero di pazienti che sono stati registrati, ma mai randomizzati (circa 300); i criteri di inclusione presentano differenze (nell'AVAglio erano inclusi pazienti sottoposti alla sola biopsia o GBM multifocali, mentre nell'RTOG i pazienti dovevano almeno essere stati sottoposti ad asportazione di 1 cm³ di neoplasia e la randomizzazione avveniva a 3 settimane dall'inizio della chemioradioterapia) i criteri neuroradiologici per la valutazione della risposta nello studio RTOG non hanno tenuto conto dell'aggiunta delle sequenze T2/FLAIR (particolarmente rilevanti nella valutazione della risposta nei pazienti trattati con bevacizumab), a differenza dello studio AVAglio.

Tra gli obiettivi secondari in entrambi gli studi sono stati inseriti la qualità di vita e la valutazione della funzione neuro-cognitiva. Nello studio AVAglio è stato valutato il tempo al deterioramento cognitivo, come endpoint secondario, tenendo conto di diversi items di qualità di vita (stato di salute generale, funzioni fisica e sociale, funzione motoria, deficit di comunicazione); circa il 90% dei pazienti ha partecipato alla raccolta dei dati di qualità di vita. Nel braccio di trattamento con bevacizumab i pazienti hanno presentato un ritardo nell'insorgenza di deterioramento definitivo per tutti i suddetti items ($p < 0.0001$). Nello studio RTOG 0825 lo studio delle funzioni neurocognitive è stato considerato endpoint terziario (opzionale) ed è stato eseguito a differenti time points. È stata osservata una differenza statisticamente significativa nella frequenza di declino su items inerenti la funzione esecutiva alla 34^o settimana nel braccio contenente bevacizumab.

Ad oggi è ancora in corso la valutazione della possibile indicazione del farmaco in questo setting di pazienti da parte di EMA.

Cilengitide

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). Recentemente sono stati presentati i dati di cilengitide nei pazienti metilati (CENTRIC): lo studio ha arruolato 545 pazienti, 272 nel braccio con cilengitide, 273 nel braccio standard. I risultati finali sono negativi, in particolare CIL non ha dimostrato un prolungamento né di sopravvivenza globale, né di PFS.

Nel dettaglio, la sopravvivenza mediana è stata di 26,3 mesi in entrambi i bracci ($p = 0.86$) e la PFS mediana di 13,5 mesi nel braccio con CIL versus 10,7 mesi nel braccio di controllo, $p = 0.48$ (52).

15. Follow-Up

I pazienti devono essere accuratamente monitorati sia dal punto di vista clinico, sia strumentale mediante RM con gadolinio che dovrebbero essere programmate a 2-6 settimane dalla fine della radioterapia (\pm chemioterapia) ed a seguire ogni 2-3 mesi per i primi 2 anni. Nei pazienti con sopravvivenza superiore ai 2 anni la RM andrebbe ripetuta con una frequenza ridotta ed in base alla clinica e alle caratteristiche del paziente.

16. Paziente anziano

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. Ciononostante, esiste una generale tendenza a sotto trattare o non arruolare in studi clinici i pazienti anziani (54). Un'analisi condotta su ampi studi cooperativi ha evidenziato come solo il 22-36% dei pazienti nella fascia d'età >65 anni partecipa a studi clinici, nonostante i pazienti in questa fascia d'età rappresentino circa il 60% dei pazienti oncologici. Questa tendenza è dovuta soprattutto al fatto che 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. Recentemente lo studio NOA-08 ha evidenziato che nel paziente anziano lo stato di metilazione di *MGMT* rappresenta un fattore prognostico favorevole in pazienti anziani. Nell'analisi per sottogruppi è stato inoltre evidenziato l'effetto predittivo di

questo biomarcatore nei pazienti sottoposti a chemioterapia; nessun effetto invece è emerso nei pazienti trattati con sola radioterapia (23).

CHIRURGIA

L'intervento deve sempre essere effettuato sulle lesioni aggredibili chirurgicamente anche perché è generalmente seguito da un rapido miglioramento sintomatologico (56, 57). Fanno eccezione gravi compromissioni del performance status pre-operatorio, ed interventi ad alto rischio di morbidità postoperatoria.

RADIOTERAPIA

La chirurgia seguita dalla radioterapia rappresenta il trattamento d'elezione dei pazienti affetti da glioblastoma (53). Tale considerazione viene dall'analisi di un numero limitato di studi clinici condotti storicamente nei pazienti adulti affetti da glioblastoma, che hanno dimostrato una scarsa prognosi con una sopravvivenza mediana inferiore all'anno. Nel paziente anziano >70 anni con PS ≥ 70 la radioterapia (50 Gy/25F) associata alla terapia di supporto determina, in un unico studio randomizzato, un aumento significativo della sopravvivenza rispetto al solo trattamento di supporto (29.1 vs 16.9 settimane, $p=0.002$). Lo stesso studio randomizzato dimostra come l'aggiunta della radioterapia al trattamento di supporto, non determini un aumento di eventi avversi, né un peggioramento degli indici di qualità di vita, di attività neuropsicologica e cognitiva (58).

La radioterapia post-chirurgica (50Gy/25F) ha dimostrato un aumento della sopravvivenza, non alterando gli indici di qualità di vita, né di funzione neuropsicologica e cognitiva rispetto al trattamento di supporto in uno studio randomizzato su pazienti ≥ 70 anni, e PS ≥ 70 (59) (Livello di evidenza: 1++).

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) (Livello di evidenza: 1+).

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio di fase III, di non-inferiorità, NOA08 in 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) (Livello di evidenza: 1++)

In un altro recente studio multicentrico, prospettico, randomizzato 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)(Livello di evidenza: 1++).

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

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

NOTA BENE - Come già evidenziato in precedenza, il trattamento ad oggi 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.

L'analisi per sottogruppi, non pianificata, dello stato di MGMT (determinato nel 55% dei pazienti nello studio NOA08 e nel 70% dei pazienti nello studio NORDIC) ha confermato l'impatto sulla sopravvivenza di tale biomarcatore nei pazienti anziani. Tali analisi hanno inoltre suggerito un potenziale vantaggio da parte del trattamento con temozolomide rispetto alla radioterapia nei pazienti metilati.

Questa differenza in termini di sopravvivenza tra metilati e non metilati non è stata invece evidenziata nei pazienti trattati con la radioterapia.

La determinazione dello stato di metilazione del promotore del gene MGMT può essere utile in quanto rappresenta sia un fattore prognostico sia un fattore predittivo di risposta alla chemioterapia e può essere di aiuto nelle scelte terapeutiche nell'interpretazione dei quadri clinici e neuroradiologici.

TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO CONCOMITANTE

Recentemente il trattamento con temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia standard (60Gy in 30 frazioni) ha dimostrato un aumento significativo della sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia nei pazienti con età <70 anni, diventando pertanto il trattamento standard nei pazienti adulti affetti da GBM (13).

Tuttavia questo trattamento, divenuto ormai standard nel glioblastoma nell'adulto, non è stato ancora validato per i pazienti anziani con età >70 anni. Uno studio condotto da Brandes e colleghi (62) ha analizzato l'impatto del trattamento concomitante su 58 pazienti anziani (≥ 65 anni) affetti da glioblastoma. In questo studio il trattamento concomitante confrontato con i dati storici dopo sola radioterapia sembra determinare un aumento della sopravvivenza (13.7 mesi) e del PFS (9.5 mesi). Tuttavia lo stesso studio sottolinea un possibile aumento della tossicità del trattamento concomitante con l'evidenza di un deterioramento cognitivo di grado 3-4 nel 25% dei pazienti e di leucoencefalopatia nel 10% dei pazienti trattati.

Ulteriori analoghi studi nel paziente anziano hanno dimostrato come la combinazione di radio chemioterapia sia fattibile e discretamente tollerata e vada presa in considerazione nei pazienti che non presentano importanti co-patologie associate e con buon PS (63, 64).

Il trattamento concomitante nei pazienti anziani necessita di essere validato sia per efficacia sia per tossicità in uno studio randomizzato di fase III, che è attualmente in corso.

Non esistono attualmente indicazioni in studi di fase III al trattamento con temozolomide concomitante ed adiuvante a radioterapia nei pazienti con età >70 anni.

CHEMIOTERAPIA

L'utilità di una chemioterapia con nitrosouree appare controversa, considerata l'elevata tossicità midollare cumulativa e polmonare mentre l'utilizzo di temozolomide si è rivelato utile e maneggevole.

In considerazione della sua elevata tollerabilità clinica, la temozolomide può essere considerata la migliore opzione chemioterapica nei pazienti anziani >70 anni (54).

17. Trattamento alla recidiva

Da una analisi eseguita su 333 pazienti affetti da recidiva di glioma ad alto grado e arruolati in 10 studi prospettici di fase I e II di terapia locale e sistemica, sono emersi i seguenti fattori prognostici: istologia glioblastoma (rischio relativo [RR] 2,01), aumento di 10 anni in età (RR 1,23), un KPS inferiore a 80 (RR 1,54) e l'utilizzo di corticosteroidi (RR 1,49). Su tali dati sono state identificate sette classi RPA (65).

I	istologia non GBM KPS 80-100 sede frontale	25,7 mesi
II	istologia non GBM KPS 80-100 sede non frontale	17,1 mesi
III	istologia non GBM KPS 60-70	3,8 mesi
IV	istologia GBM età <50 KPS 90-100	10,4 mesi
V	istologia GBM età < 50 KPS 60-80	5,6 mesi
VI	istologia GBM età ≥ 50 non uso di steroidi	6,4 mesi
VII	istologia GBM età ≥ 50 uso di steroidi	4,9 mesi

Recentemente, sono stati analizzati i fattori prognostici valutati su una casistica di 300 glioblastomi trattati alla recidiva in studi clinici di fase I o II dall'EORTC (66). Da questa analisi è emerso che le condizioni generali sfavorevoli e la presenza di più di una lesione abbiano un significato prognostico negativo sia su PFS che OS, mentre recidive di grandi dimensioni (superiori ai 42 mm di diametro max) e l'utilizzo di steroidi prima dei trattamenti alla recidiva avevano un impatto prognostico negativo sulla OS. Al contrario la localizzazione frontale di malattia era associata ad una maggiore sopravvivenza.

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).

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).

La sostanziale equivalenza tra i due regimi chemioterapici in termini di efficacia emergeva anche dallo studio NOA-04 sui gliomi anaplastici che tuttavia mostrava come la chemioterapia con PCV fosse gravata da una tossicità ematologica superiore rispetto al trattamento con temozolomide.

Qualità della evidenza GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	<p><i>L'utilizzo delle schedule alternative di temozolomide non deve essere applicato nella pratica clinica</i></p> <p>(Gilbert M J Clin Oncol 2013, Brada J Clin Oncol 2010)</p> <p><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 capitolo 30).</i></p>	Negativa forte

Sono stati recentemente condotti studi su farmaci con azione su bersagli molecolari quali EGFR (gefitinib ed erlotinib), inibitori multi-target (vandetanib, sunitinib) senza nessuna chiara dimostrazione di efficacia superiore ai trattamenti citotossici (75, 76, 77, 78, 79), così come altri farmaci di nuova generazione (sagopilone) (80). E' stato inoltre recentemente pubblicato uno studio di combinazione fra un agente chemioterapico classico – il CCNU – e un inibitore di SRC – dasatinib: lo studio è stato gravato da una importante tossicità ematologica della combinazione, tale da portare ad una esposizione subottimale ad entrambi i farmaci. (81). In alternativa sono state esplorate combinazioni di farmaci biologici con temozolomide (83, fase I con lapatinib), di cui è attualmente in corso uno studio di fase II.

Altre esperienze pubblicate riguardano la combinazione di farmaci biologici tra loro (studi di fase I/II), come ad esempio l'associazione di lapatinib (inibitore di EGFR/HER2) e pazopanib (antiangiogenetico), erlotinib e sorafenib (inibitore multi-target), sorafenib e temsirolimus (inibitore di mTOR), dimostrando però tossicità non trascurabile ed efficacia limitata (83, 84, 85).

Recentemente considerevole attenzione è stata data alle strategie di inibizione del vascular endothelial growth factor (VEGF). In uno studio pilota di fase II non controllato, bevacizumab è stato somministrato in associazione a irinotecan in due coorti di pazienti, differenti per dose e schedula di trattamento; complessivamente fu ottenuto un tasso di risposta pari al 57%, una sopravvivenza libera da malattia a 6 mesi del 46%, una sopravvivenza globale a 6 mesi del 77%; circa il profilo di sicurezza, un solo paziente ebbe una emorragia cerebrale tardiva, quattro pazienti eventi tromboembolici (86). Tali dati furono confermati da un successivo 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 uno 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.

	Tasso di risposte	PFS-6
Vredenburgh JCO 2009	57%	46%
Friedman JCO 2010	28.2% (beva) 37.8% (beva-CTP11)	42.6% (beva) 50.3% (beva-CPT11)
Kreisl JCO 2010	35%	29%

Sulla scorta di tali evidenze la Food and Drug Administration ha approvato il bevacizumab in monoterapia per il trattamento nella recidiva di glioblastoma.

L'autorità regolatoria europea (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). Sono stati inoltre presentati i dati di efficacia a lungo termine di tale studio che mostrano un tasso di sopravvivenza ad un anno pari al 38%, dato di particolare interesse nel setting di pazienti affetti da recidiva di glioblastoma.

Al recente ASCO 2013 sono stati presentati i dati dello studio randomizzato di fase II (BELOB) a 3 bracci di trattamento (lomustina vs bevacizumab vs lomustina/bevacizumab) in 148 pazienti che sviluppano una prima progressione dopo trattamento chemioradioterapico standard. I dati generati da questo studio sono promettenti, in particolare la post-progression survival è di 2 mesi per lomustina vs 3 mesi per BV vs 11 mesi per il braccio di combinazione lomustina (90 mg/mq)/bevacizumab, rispettivamente (90).

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).

Circa le modalità di somministrazione della chemioterapia è importante considerare che nessuno studio ha dimostrato un vantaggio della polichemioterapia sulla monochemioterapia; che non esiste una durata ben definita del trattamento in pazienti che rispondano o siano stabili; che una maggiore intensità di dose o che schedule intensificate producano un vantaggio sul tempo libero da malattia e sulla sopravvivenza.

Nei pazienti con glioma non è indicato l'uso profilattico di fattori di crescita granulocitari al fine di mantenere l'intensità di dose; è opportuno valutare riduzione di dose o dilazionamento del trattamento per mantenere la tossicità ematologica ed extra-ematologica all'interno di limiti di sicurezza.

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 δ 70 anni, KPS > 70, istologia non glioblastoma, intervallo dal primo intervento > 6 mesi, assenza di deficit neurologici (92).

Considerata l'impossibilità di trarre conclusioni definitive sulla chemioterapia di seconda linea dei gliomi ad alto grado recidivati, è consigliabile arruolare questi pazienti in trials clinici.

18. Gliomi anaplastici

L'impatto della resezione chirurgica radicale sulla prognosi non è chiaro poiché mancano studi prospettici che analizzino specificatamente il sottogruppo dei gliomi anaplastici. Gli unici dati disponibili sono derivanti dall'ALA trial e dalla più recente analisi dei dati chirurgici del NOA-04 trial (21, 93). In entrambi questi studi sembra evidenziarsi un vantaggio in termini prognostici nei pazienti sottoposti a resezione radicale. 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).

Il trattamento più utilizzato per i pazienti affetti da glioma anaplastico è a tutt'oggi rappresentato da resezione chirurgica quanto più radicale possibile seguita da radioterapia (54-60 Gy in frazioni di 1.8-2 Gy). (34).

Il ruolo della chemioterapia adiuvante, sebbene ampiamente dibattuto in numerosi studi clinici, rimane tuttavia controverso sebbene i dati di una meta-analisi suggeriscano un vantaggio in termini di sopravvivenza di circa il 6 % a 2 anni, Livello di evidenza 1+ (40)

Istologia	Incremento di sopravvivenza a 2 anni	Tipologia di studio	Autori
AA	dal 12 al 21%	Studio randomizzato su 55 pazienti	Hildebrand Neurology 1994 (34)
AA	dal 31 al 37%	Meta-analisi su dati individuali di pazienti arruolati in 12 studi randomizzati	Stewart Lancet 2002 (40)

Gli oligodendrogliomi puri sono le neoplasie gliali a prognosi migliore, con sopravvivenze mediane di 8-10 anni (grado II) e 4-5 anni (grado III). Gli oligoastrocitomi sono invece neoplasie che presentano elementi cellulari sia astrocitari sia oligodendrogliali ed hanno prognosi intermedia fra le forme pure oligodendrogliali o astrocitarie. Una componente oligodendrogliale si considera in genere rilevante quando costituisce almeno il 20-25% della neoplasia. Nonostante possa essere difficile anche per gli anatomopatologi con maggiore esperienza la corretta identificazione dei tumori a istologia mista, l'eventuale presenza di una componente oligodendrogliale deve essere riferita al clinico poiché è dimostrato che la sua presenza migliora la prognosi rispetto alle neoplasie astrocitarie 'pure', sia a basso sia ad alto grado (classificazione WHO 2000). In effetti, è riportato un aumento di incidenza relativa delle forme a componente oligodendrogliale (pure o miste) in relazione alla maggiore attenzione posta dai patologi alla loro identificazione.

Esiste una correlazione significativa fra la delezione di cromosomi 1p e 19q e sensibilità al trattamento e sopravvivenza globale dei pazienti con oligodendroglioma anaplastico (95, 25, 96).

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). Dalle casistiche miste si evince che i tassi di risposta sono superiori nelle forme anaplastiche rispetto ai bassi gradi.

Pur non esistendo studi di fase III di confronto fra PCV e temozolomide, nella pratica clinica quest'ultima viene preferita come I linea dopo fallimento della radioterapia per la minore tossicità e per la sovrapponibile efficacia (100).

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 VM26 (104).

La delezione dei cromosomi 1p e 19q è presente in circa il 40-60% delle neoplasie ad istotipo oligodendrogliale ed ha sia un valore predittivo, correlando in modo statisticamente significativo con la risposta alle nitrosouree (ε 50% di risposte complete radiologiche vs δ 10%), che un valore prognostico (sopravvivenza mediana: 10 vs 2 anni) (2+) (95).

Analogamente la delezione dei cromosomi 1p e 19q correla in modo statisticamente significativo con la risposta a temozolomide, ed ha valore prognostico per il tempo alla progressione e la sopravvivenza (106).

Due studi condotti rispettivamente dall'EORTC e dalla RTOG hanno esplorato il possibile ruolo di una chemioterapia con PCV prima (RTOG 9402) o dopo la radioterapia (EORTC-26951). Entrambi gli studi hanno dimostrato che l'associazione di PCV alla radioterapia determina un incremento di PFS (22, 33). I dati a lungo termine di questi 2 studi sono stati recentemente (25, Livello di evidenza 1+; 96, Livello di evidenza

1+), dimostrando che dopo un follow up adeguato (140 mesi) un vantaggio clinicamente rilevante in termini di sopravvivenza era apprezzabile in entrambi gli studi.

In particolare nello studio EORTC, in cui la chemioterapia venne 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, Livello di evidenza 1+.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
B	<p>La chemioterapia adiuvante dopo chirurgia e radioterapia può essere utilizzata nei pazienti affetti da tumori oligodendrogliali anaplastici.</p> <p>√ La chemioterapia adiuvante dopo chirurgia e radioterapia dovrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da tumori oligodendrogliali anaplastici con delezione di 1p e 19q (25,96)</p>	Positiva debole

La valenza della mutazione di *IDH1* e della metilazione del promotore del gene *MGMT* è stata recentemente analizzata su 159 pazienti affetti da oligodendroglioma anaplastico e trattati in modo prospettico con radioterapia più o meno PCV adiuvante nello studio EORTC 26951.

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, 75).

Questi risultati sono stati confermati dall'aggiornamento dello studio condotto su 368 pazienti affetti da oligodendroglioma anaplastico (25).

Recentemente lo studio NOA-04 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. Lo studio non ha evidenziato differenze significative in termini di TTF (time to treatment failure) e sopravvivenza tra i 3 gruppi (21). L'endpoint primario dello studio era il TTF calcolato dopo il completamento della sequenza di trattamenti (RT→PCV/TMZ vs PCV/TMZ→RT). Sebbene si tratti di un unico studio con un follow up limitato (follow up massimo di 54 mesi), e pertanto i risultati debbano essere interpretati con cautela, esso suggerisce come la scelta della sequenza dei due trattamenti non impatti sulla sopravvivenza. Come endpoint secondario il PFS mediano dopo radioterapia o chemioterapia risulta sovrapponibile (30.6 vs 31.9). 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.

19. 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 pseudoprogessioni 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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).

20. Follow Up

Il programma di follow-up deve necessariamente tenere conto dell'aggressività istologica della neoplasia. Negli studi clinici la cadenza del follow-up è fissata dal protocollo di studio e generalmente è ogni 2 mesi in pazienti con malattia in atto e ogni 3 mesi in pazienti senza malattia evidente.

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 successivi		
	RMN	Visita	RMN	Visita
GBM	2-3 mesi	2-3 mesi	2-3 mesi	2-3 mesi
Gliomi anaplastici	3-4 mesi	3 mesi	6 mesi*	6 mesi*
Gliomi a basso grado	4 mesi	4 mesi	6 mesi*	6 mesi*

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

21. Terapia di supporto

Terapia anticomiziale: pazienti con tumore cerebrale ed episodi epilettici richiedono una terapia anti-epilettica profilattica (preferibili i farmaci non induttori dei citocromi p450 epatici, come acido valproico), oppure altri di più recente introduzione quali, in monoterapia topiramato, lamotrigina, oxcarbamazepina leviracetam o pregabalin), con controlli dei livelli plasmatici (laddove eseguibili) in relazione a possibili interferenze farmacologiche con chemioterapici, FANS e antibiotici (111, 112); la copertura anti-epilettica in pazienti con neoplasia cerebrale senza crisi comiziali rimane controversa, in quanto, pur essendo

frequentemente utilizzata nella pratica clinica, manca la dimostrazione di una significativa riduzione di incidenza di fenomeni critici mentre si riscontrano fenomeni allergici in più del 20% dei pazienti trattati (113, 114, 115); inoltre, il trattamento prolungato con farmaci anticomiziali può provocare deficit cognitivi (116).

Nei pazienti con glioblastoma l'utilizzo dell'acido valproico come trattamento anti-comiziale durante il trattamento radiante sembra avere un ruolo nel migliorare la sopravvivenza globale, indipendentemente dalla classe RPA, dall'utilizzo concomitante di temozolomide e dalla storia clinica di epilessia (117, 118).

Profilassi anti-trombotica: è noto che i pazienti con tumore cerebrale hanno un rischio assoluto superiore al 20% di sviluppare episodi tromboembolici (119), ed esiste dimostrazione che la profilassi antitrombotica con eparine a basso peso molecolare riduca l'incidenza di questi fenomeni senza aumentare in modo significativo il rischio di emorragia cerebrale (2++) (120); 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 piuttosto che eparina non frazionata in infusione continua e dicumarolici orali pur in assenza di studi randomizzati che evidenzino una maggior incidenza di sanguinamento cerebrale. L'utilizzo di filtri cavali appare gravato da un maggiore tasso di complicanze locali e di recidive (121).

Tutti i pazienti con neoplasia cerebrale dovrebbero essere valutati dal punto di vista del rischio trombotico (neoplasia cerebrale, chirurgia recente, grado di immobilità, familiarità, traumi etc) ed eventualmente ricevere una profilassi anti-trombotica con eparine a basso peso molecolare; in presenza di sintomi suggestivi per trombosi agli arti inferiori e/o embolia polmonare, si impone un approccio diagnostico e terapeutico tempestivo.

22. 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). La sopravvivenza è maggiore negli oligodendrogliomi di grado II (OS-5 = 70%) rispetto ai gliomi misti (56%) e astrocitomi (37%).

La maggioranza dei pazienti presenta alla diagnosi una o più crisi comiziali focali (80%), correlate alle localizzazioni corticali (principalmente frontali, temporali e insulari) ed alle forme oligodendrogliali (123), e più raramente deficit neurologici di lunga durata.

Generalmente alla RM convenzionale 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. Le RM spettroscopica e dinamica possono essere utili nell'identificazione precoce di aree ad alto grado, prima della comparsa di enhancement (124, 125).

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

- 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). In particolare fattori negativi sia per PFS che OS sono:

- Istologia astrocitaria,
- Dimensioni del tumore,
- Resezione non totale.

Altri fattori prognostici favorevoli più recentemente identificati sono KPS > 70, assenza di enhancement (131), lenta crescita, presenza di delezione 1p o co-delezione 1p/19q (132, 133), MMSE > 26 (130). 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).

La determinazione dello stato di metilazione del promotore del gene MGMT nei gliomi a basso grado può essere utile in quanto predittivo di sopravvivenza libera da progressione e può essere di aiuto nell'interpretazione dei quadri clinici e neuroradiologici.

Recentemente la mutazione del codone 132 di IDH1 è stata identificata come fattore prognostico favorevole indipendente (135,136) e la presenza di IDH1/IDH2 wild-type identifica un sottotipo di gliomi di basso grado a prognosi sfavorevole (137) tuttavia il ruolo prognostico e predittivo rimane controverso.

Il trattamento rimane controverso in relazione alla scelta e al timing migliore delle singole opzioni terapeutiche.

CHIRURGIA

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.

Una chirurgia estesa è sicuramente indicata in caso di ipertensione endocranica sintomatica e/o manifestazioni epilettiche. La resezione totale è in grado di migliorare il controllo delle crisi epilettiche, soprattutto nei pazienti con una lunga storia di epilessia e tumori a in sede insulare (123). Tuttavia in caso di pazienti asintomatici l'effetto di una resezione estesa su OS e PFS rimane dibattuto. I pochi studi presenti in letteratura hanno dimostrato che la resezione totale o subtotale riduce l'incidenza di recidive e il rischio di trasformazione maligna, migliorando PFS e OS (138, 139). La maggior parte degli autori concorda per l'intervento chirurgico anche in pazienti asintomatici con lesioni facilmente aggredibili.

RADIOTERAPIA

La radioterapia è in grado di controllare la sintomatologia, in particolare le crisi epilettiche resistenti a terapia medica. Dosi ed estensione dei campi di trattamento possono influenzare in modo rilevante la probabilità di comparsa di danni cognitivi, soprattutto nei pazienti a prognosi più sfavorevole. La radioterapia con frazionamento giornaliero di 200 cGy o meno ha un ruolo meno importante nello sviluppo di deficit cognitivi rispetto al tumore e all'uso degli anticomiciziali (116). Tuttavia, dopo una mediana di 12 anni dalla diagnosi è stato osservato un deterioramento cognitivo significativo nei pazienti trattati con radioterapia rispetto a quelli non trattati (140). 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 (Livello di evidenza 1+). 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 (Livello di evidenza 1+). La radioterapia può essere eseguita alla diagnosi in presenza di (126):

- Sintomatologia neurologica,
- Crisi epilettiche non controllate,
- Età superiore a 40 anni,
- Presa di contrasto alla RMN,
- Estese dimensioni.

Negli altri casi il trattamento può essere ritardato al momento della comparsa dei sintomi o alla progressione radiologica. La radiochirurgia stereotassica nei gliomi di basso grado non ha dimostrato un vantaggio.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
A	La radioterapia adiuvante dopo chirurgia dovrebbe 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

CHEMIOTERAPIA

La scelta terapeutica deve essere guidata dai fattori prognostici e dall'analisi del profilo genetico, anche se l'utilizzo della radioterapia adiuvante immediata correla comunque con un più lungo intervallo libero da malattia a parità di sopravvivenza globale (129). La stabilizzazione tumorale e il controllo dei sintomi rappresentano gli obiettivi clinici rilevanti nella valutazione della risposta alla chemioterapia in questo tipo di tumore a lenta crescita. Attualmente il progression-free survival (PFS o PFS-6) e il beneficio clinico rappresentano i principali endpoints di efficacia della chemioterapia negli astrocitomi diffusi.

L'aggiunta di un trattamento chemioterapico adiuvante con PCV al termine della radioterapia ha dimostrato un aumento del PFS, ma non dell'OS a due e 5 anni rispetto alla sola radioterapia nei pazienti con glioma a basso grado (143). Tuttavia, in un'analisi non pianificata del sottogruppo di pazienti vivi a 2 anni, l'aggiunta di PCV alla radioterapia è in grado di prolungare PFS (HR=0.52) e OS (HR=0.44). Sono in corso ulteriori studi di caratterizzazione molecolare che potrebbero permettere di conoscere meglio la biologia della malattia. Un follow-up più lungo potrebbe poi permettere di interpretare meglio i risultati dello studio, pubblicati in modo troppo prematuro. Inoltre è stato recentemente segnalato che l'aggiunta della chemioterapia non è correlata ad un deterioramento significativo del MMSE rispetto alla sola radioterapia (144). Pertanto la chemioterapia adiuvante nei bassi gradi non rappresenta al momento attuale lo standard terapeutico.

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.

Non esistono dati riguardo alla durata ottimale della chemioterapia nei pazienti responsivi così come non è dimostrato un vantaggio della polichemioterapia (es PCV) verso monoterapia con nitrosouree.

In pazienti con quadri particolarmente diffusi (gliomatosi cerebrali) il trattamento di scelta è rappresentato dalla chemioterapia con temozolomide a schedule 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.

Nel sospetto di evoluzione in senso anaplastico, la quantificazione dell'indice metabolico secondo il metodo di Di Chiro mediante PET con FDG o Metionina o mediante risonanza spettroscopica (MRS) appare abbastanza affidabile in termini di sensibilità e specificità per evoluzione verso alto grado di malattia, e può nella maggior parte dei casi sostituire la biopsia chirurgica.

La delezione di 1p e 19q è presente in circa il 40-60% delle neoplasie ad istotipo oligodendrogliale e correla in modo statisticamente significativo con la risposta sia alle nitrosouree che a temozolomide ed ha un valore prognostico per il tempo alla progressione e la sopravvivenza (sopravvivenza mediana: 10 vs 2 anni) (95, 105).

La valenza della mutazione di IDH1 è stata analizzata retrospettivamente su 70 pazienti affetti da glioma a basso grado e trattati con radioterapia ed a progressione con temozolomide, mostrando un

forte impatto prognostico sulla sopravvivenza (48 vs 98 mesi) ma non predittivo dopo temozolomide in termine di risposta, PFS o OS (152, 106, 108).

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 capire il ruolo della chemioterapia upfront. Lo studio indicherà inoltre se la presenza di delezione 1p è determinante nella scelta della terapia ottimale ed il potenziale beneficio sul neurotossicità cognitiva a lungo termine dell'anticipazione della temozolomide rispetto alla radioterapia.

L'analisi preliminare di questo studio, presentati all'ASCO 2013 (153), 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.

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 VM26 (104). Uno studio EORTC di fase II in corso permetterà di valutare il ruolo dell'aggiunta di bevacizumab a temozolomide nei gliomi di basso grado recidivanti.

23. Tumori ependimali

I tumori ependimali intracranici rappresentano il solo 3% delle neoplasie cerebrali per cui le informazioni disponibili provengono prevalentemente da serie retrospettive, numericamente poco consistenti, osservate in periodi di tempo lunghi e inclusive di pazienti sia adulti sia pediatrici.

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

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

La disseminazione spinale è più frequente nei tumori sottotentoriali, in quelli ad alto grado di malignità e nei pazienti con tumore primitivo non controllato. (154)

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

Gli ependimomi intraventricolari spesso si presentano con segni e sintomi di aumentata pressione intracranica (nausea, vomito, cefalea, vertigini, atassia e/o papilledema) per idrocefalo dovuto all'effetto massa della lesione o per l'ostruzione della via liquorale. A seconda della sede anatomica, si aggiungeranno sintomi e segni focali neurologici (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 eventuale 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-caudafilum terminale) Subependimoma (forma intraventricolare, a lenta crescita con prognosi favorevole) Mitosi rare o assenti
Ependimomi di grado II	Variante cellulare <ul style="list-style-type: none"> • a cellule chiare • papillare • tancitica Cellularità moderata; mitosi rare. Presenza di pseudorosette perivascolari e, meno frequentemente, rosette endimali
Ependimomi anaplastici (grado III)	Ipercellularità, atipie nucleari, mitosi frequenti, possibilità di proliferazione microvacolare e di necrosi a pseudopalizzata. Presenza di rosette perivascolari
Ependimoblastomi	Sono tumori primitivi neuroectodermici (PNET), devono essere distinti dagli ependimomi anaplastici

Gli Ependimoblastomi, rarissimi e tipici del bambino molto piccolo, vengono oggi modernamente inclusi nei tumori embrionari e non vengono qui trattati essendo appannaggio quasi esclusivamente del bambino molto piccolo e non del giovane adulto e dell'adulto. Dal punto di vista epidemiologico occorre ricordare che 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. Il loro andamento quando associato a NF2 può essere indolente e non richiedere intervento per cui è raccomandata la sorveglianza neuroradiologica. In ogni caso di apparente ependimoma spinale all'esordio, apparentemente isolato occorre indagare ed escludere altre manifestazioni della possibile malattia genetica.

Non esistono fattori prognostici universalmente accettati. La relazione tra grado di malignità e sopravvivenza non è chiara a causa anche delle diverse definizioni di anaplasia utilizzate nelle varie casistiche, delle frequenti discrepanze diagnostiche tra i patologi e, dell'inclusione in alcune casistiche, degli ependimoblastomi. La sopravvivenza a 5 anni per gli ependimomi è 55-87%, mentre per gli ependimomi anaplastici è 10-47%. Verosimilmente i pazienti adulti, che hanno una sopravvivenza a 5 anni del 55-90% hanno una tendenza ad una miglior prognosi rispetto ai bambini (14-60%), forse a causa del tessuto neurale più maturo. La sede della neoplasia è un altro fattore prognostico controverso: la sopravvivenza a 5 anni è del 35-76% per i tumori sovratentoriali e del 40-59% per quelli sottotentoriali.

L'estensione della resezione chirurgica è da alcuni autori considerata un fattore prognostico indipendente, mentre altri non hanno riscontrato una relazione significativa con la sopravvivenza. La mancanza di evidenza potrebbe essere dovuta alla scarsa affidabilità della valutazione soggettiva del grado di asportazione chirurgica, mentre la valutazione radiologica postoperatoria è più precisa. Una valutazione RM postoperatoria (eseguita entro 48 ore dall'intervento) può individuare la presenza di tumore residuo che, in casi selezionati, potrebbe essere sottoposto ad un immediato reintervento. Pertanto età, estensione della chirurgia e sede sono identificati come i principali fattori prognostici indipendenti (137, 155 – livello di evidenza 2+), analogamente a quanto succede in campo pediatrico. In campo pediatrico la RT postoperatoria rappresenta un fattore prognostico importante ed essa è fortemente raccomandata in tutti i casi di età

maggiore a 12-18 mesi. Nei casi con residuo tumorale viene utilizzata la chemioterapia seguita quando possibile da second look chirurgico per aumentare la possibilità di inviare il paziente senza malattia alla radioterapia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
C	L'asportazione chirurgica più radicale possibile è il trattamento standard e deve essere perseguita purché non comprometta la funzione neurologica (137, 155)	Positiva debole
C	I pz affetti da tumori ependimali dovrebbero essere sottoposti a RT postoperatoria per ridurre l'incidenza di recidive locali (154,156-160)	Positiva debole
√	Il volume di irradiazione deve essere definito con tecniche che consentono il massimo rispetto del tessuto circostante e limitato al letto tumorale pre-chirurgico. L'estensione del volume bersaglio agli spazi liquorali spinali non sembra influire né sul pattern di recidiva né sulla sopravvivenza.	
√	La dose di RT dovrebbe essere di 50-54 Gy per le lesioni a basso grado e di 54-60 Gy per quelle ad alto grado, cercando di limitare i constraints di dose per le vie ottiche ed il chiasma (Reni Expert Rev Anticancer Treat 2002, Reni Cancer 2004).	

In considerazione del fatto che il mancato controllo locale resta il motivo principale della scarsa sopravvivenza, la radioterapia viene spesso indicata come parte del trattamento standard.

Dal momento che tutti gli studi fino ad oggi pubblicati sugli ependimomi dell'età adulta che affrontino il tema del trattamento radiante postchirurgico sono retrospettivi e descrittivi, non potendo conoscere i motivi per cui è stato deciso di irradiare o non trattare con radioterapia i singoli casi, giungere a raccomandazioni certe sulle indicazioni al trattamento radioterapico postoperatorio è al momento impossibile (154).

Da numerosi studi retrospettivi, si evince un miglioramento significativo dell'overall survival per i casi trattati con radioterapia, passando da valori di sopravvivenza a 5 anni pari a 0-27% (156) a valori pari a 36.5-87% (154,156-160). Uno studio prospettico condotto su pazienti in età pediatrica trattati con radioterapia ha mostrato un 5y-EFS pari a 74% e un 5y-OS pari a 85% (161).

Nel 2009 sono stati pubblicati dati riguardo a 2408 casi di ependimomi, presi dal database Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) (162). Questi casi comprendevano pazienti in età pediatrica (31.4% con età inferiore a 20 anni) ed in età adulta (68.6% con età 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 casi a sede critica (tronco encefalico e ventricoli) e nei casi con resezione parziale (PFS a 10 anni 65% vs 56%); in particolare, l'intervento parziale non trattato con radioterapia postoperatoria correleva con prognosi sfavorevole in termini di sopravvivenza globale ($p=0.024$, $HR=1.748$)

L'indicazione a trattamento radiante postoperatorio, varia a seconda del grado istologico e dell'estensione della chirurgia.

Nei tumori di grado II l'indicazione al trattamento radioterapico è controversa. 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 significativamente associata ad un vantaggio in termini di sopravvivenza globale ($p=0.005$) e di sopravvivenza libera da malattia ($p=0.002$). D'altra parte sono stati pubblicati anche dati che, al contrario, non hanno dimostrato vantaggi nell'impiego di radioterapia postoperatoria nei casi con resezione non radicale (163).

Non ci sono dati riguardo l'impatto di postporre la RT in pazienti adulti con ependimoma di basso grado sottoposti a resezione macroscopica (154).

Al contrario, in ambito pediatrico, è giusto ricordare che alcuni autori hanno sottolineato l'importanza della radioterapia postoperatoria anche nei gradi II e nei pazienti operati radicalmente (159,160,164).

A questo proposito, vi è un recente studio del Children's Oncology Group (ACNS0121) che ha lo scopo di valutare prospetticamente la possibilità di effettuare la sola osservazione in pazienti con ependimoma differenziato e a sede sovratentoriale se sottoposti ad exeresi macroscopicamente radicale. Attualmente l'accruai di tale studio è stato chiuso ma i dati non sono ancora disponibili.

Fino a che non esisterà evidenza definitiva basata su studi prospettici, il singolo caso di ependimoma a basso grado deve essere preso in considerazione per valutare i vari fattori di rischio al fine di definire l'indicazione al trattamento radiante postoperatorio (165).

In conclusione la dilazione della radioterapia al momento della recidiva nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale o parziale per ependimomi a basso grado di malignità potrebbe rappresentare oggetto di studi "ad hoc", ma non può essere raccomandata nella pratica clinica (137).

Nei tumori di grado III il trattamento radiante postoperatorio viene comunemente utilizzato a prescindere dall'estensione della chirurgia (165).

La durata totale del trattamento radiante risulta sembra avere un impatto sull'outcome del trattamento in termini di controllo locale e di sopravvivenza (166) sia negli ependimomi di grado II che negli ependimomi di grado III.

Volumi

Dal momento che il pattern tipico di recidiva di malattia è predominantemente locale, è previsto un trattamento focale sulla sede di insorgenza della lesione, senza necessità di trattamenti precauzionali sull'intero encefalo o addirittura sull'intero asse cranio spinale in considerazione del basso rischio di ripresa leptomenigeale (167,168,165,157,158,160,166, 169-174).

La TC di centratura deve essere necessariamente registrata con la RM postoperatoria (sequenze T1 con mdc e T2) (161).

Nonostante non si possano ottenere dall'analisi della letteratura delle raccomandazioni univoche riguardo l'estensione del CTV, il volume target deve comprendere il letto postoperatorio ed eventuali residui con un margine di 1 cm (167,175,176). A questo proposito, è stato pubblicato uno studio di fase II, per definire se, in casi di ependimomi localizzati pediatrici, il volume target potesse essere ridotto senza compromettere l'outcome del trattamento: utilizzando un volume target limitato (CTV= GTV + margine di espansione di 1 cm) in 153 pazienti arruolati, il tasso di controllo di malattia non era significativamente diverso [7-y local control pari a 83.7% (95% CI: 73.9–93.5%), 7-y event-free survival 69.1% (95% CI:56.9–81.3%) and 7-y overall survival 81.0% (95% CI: 71.0–91.0%)](161).

L'irradiazione craniospinale (CSI) è da riservare a casi con malattia disseminata attraverso il liquor. Si può prevedere un sovradosaggio alla sede iniziale di malattia, dopo l'irradiazione dell'asse. In una casistica di 8 casi pediatrici con metastasi leptomenigeali, si è ottenuto una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni pari al 37% (160).

Dosi

A causa della spiccata eterogeneità delle dosi somministrate nelle varie esperienze cliniche, l'analisi dell'impatto della dose di prescrizione sull'outcome del trattamento, è molto difficile.

Nelle casistiche miste di ependimomi differenziati e anaplastici comprendenti pazienti adulti, sono state prescritte dosi mediane di 50.4 Gy [157], 52.8 Gy (158) o 54 Gy (166,177,178).

Per gli ependimomi di grado II, vengono consigliate dosi di 50.4-54 Gy sul letto tumorale, mentre per gli ependimomi di grado III, la dose di prescrizione deve essere ≥ 54 Gy, più spesso pari a 59.4/60 Gy (165,161,179).

Prendendo spunto dalla letteratura pediatrica, è evidente che spesso vengono prescritte dosi di 59.4/60 Gy anche in ependimomi differenziati. Nello studio di fase II già ricordato (161), la dose di prescrizione era di 59.4 Gy nella maggioranza dei pazienti, a prescindere dal grado istologico [68 pazienti su 153 (44.4%) erano affetti da ependimoma di grado II]. Nello studio prospettico su ependimomi localizzati pediatrici del COG recentemente chiuso (ACNS 0121), la radioterapia, quando prevista (ependimomi differenziati sovratentoriali non operati radicalmente, ependimomi differenziati sottotentoriali a prescindere dall'estensione della chirurgia, ependimomi anaplastici a prescindere dall'estensione della chirurgia), ha una dose di prescrizione di 59.4 Gy a prescindere dal grado.

I casi con malattia metastatica leptomeningea o spinale sono da trattate con irradiazione cranio spinale per dosi comprese tra 30 e 36 Gy (166,176,177).

Il ruolo della chemioterapia postoperatoria è stato valutato e dimostrato solo nei bambini molto piccoli alla diagnosi (164) nell'intento di posticipare o ridurre l'indicazione alla radioterapia e nei pazienti con un residuo dopo intervento di exeresi alla diagnosi quando l'utilizzo della chemioterapia ha permesso di incrementare il numero di pazienti NED prima della Radioterapia grazie ad un 2nd look chirurgico (164). Tali dati non sono disponibili per l'adulto data anche l'estrema rarità della patologia al di sopra dei 18 anni. Nell'adulto l'indicazione alla chemioterapia sono allo stato attuale limitate alle recidive dopo chirurgia e radioterapia. Data la tendenza maggiore a dare recidive locali ed il ruolo rilevante dell'asportazione chirurgica nell'ependimoma, è da incoraggiare, come avviene in campo pediatrico, in caso di recidive locali il re-intervento, la re-irradiazione e la chemioterapia con schemi contenenti cisplatino o nitrosouree (180). La chemioterapia ad alte dosi non ha ottenuto vantaggi ed ha provocato il 33% di morti tossiche.

I risultati del trattamento con temozolomide con schema standard sono controversi (181, 182, 183), considerato che molti ependimomi esprimono alti livelli di MGMT, che conferisce una resistenza agli agenti alchilanti (184).

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 (185). La cadenza del follow-up dipende dai fattori prognostici indipendenti del singolo caso, quali grado di malignità, età e performance status (154). Merchant et al (161), nello studio di fase II per la riduzione dei margini, avevano proposto un follow-up con RM encefalo ogni 4 mesi per i primi 3 anni, RM encefalo ogni 6 mesi fino ai 5 anni dalla diagnosi per poi passare a controlli annuali. Da notare che veniva raccomandata anche RM spinale con cadenza annuale.

24. 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 decadi, e vengono comunemente suddivise in pinealocitomi (grado II, non diffondono nel liquor, sopravvivenza a 5 anni $\geq 85\%$), pinealoblastomi (grado IV, frequente disseminazione liquorale, sopravvivenza a 5 anni $< 60\%$), neoplasie pineali a cellule intermedie (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 cellule intermedie a basso grado) 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).

25. 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.

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 T ed M secondo Chang (196):

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

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

- Alto rischio: T3b-T4, o presenza di metastasi (M1-M2-M3-M4) o residuo post-chirurgico
- Rischio standard: tutti gli altri pazienti

Recentemente è stata proposta una nuova classificazione del rischio che tiene conto di parametri clinici e dei profili genetici, ma deve essere verificata su ampia casistica (197, 198, 199).

Fattori	Basso Rischio	Medio Rischio	Alto Rischio
Chirurgia	Completa R (<1.5 cm ² ?)	Subtotale R (>1.5 cm ² ?)	Solo Biopsia
Diffusione	FCP	Liquor+ Brain Stem	M+
Età	>3 anni ?	2-3; 3-5	< 3 anni
Istologia	Indifferenziato Nodulare?	Differenziato?	Differenziato? Rabdoide Grandi cellule?
Biologia	>TRKc > Indice Apoptotico < ERBB2	LOH 17 p? <Indice Apoptotico? >Indice Mitotico?	< TRKc LOH 17p più MYCC amplif? < Ind. Apoptotico? > ERBB2

In età pediatrica lo studio internazionale in corso dal 2014 (SIOP PNET 5) proposto dalla Società Internazionale di Oncologia Pediatrica per cui sono eleggibili anche i pazienti adolescenti (fino 18 anni), stratifica i paziente in base ad uno serie di parametri clinici (presenza o meno di metastasi, residuo inferiore o superiore a 1.5 cm), patologici (assenza o presenza di anaplasia) e , per la prima volta nella storia di questa malattia, di fattori biologici (C-Myc, espressione di Beta-catenina) identificati sull'analisi del tessuto tumorale fresco. I pazienti a prognosi più favorevole sono identificati da variante classica o desmoplastica, presenza di espressione di Beta catenina nucleare, assenza di metastasi e anaplasia cellulare.

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

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

Esiste consenso sul fatto che il medulloblastoma ad alto rischio richiede un trattamento combinato di radio e chemioterapia a base di platino, 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 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). In particolare vi è indicazione ad eseguire una ecografia annualmente a causa di aumentato rischio di carcinoma tiroideo, e RM encefalo di follow-up anche a distanza di molto tempo per escludere la presenza di meningiomi e di angiomi cavernosi complicati da emorragie intralesionali. Questi ultimi devono essere sospettati in caso di comparsa di manifestazioni comiziali a distanza di molti anni dalla radioterapia. 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.

In considerazione della rarità dei fenomeni critici legati ad irritazione cerebellare, i pazienti operati di medulloblastoma senza lesioni sovratentoriali non necessitano di copertura anti-epilettica profilattica (207).

26. 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.

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 comprende RM cranio-spinale, 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. La TC torace/addome, la biopsia osteomidollare e l'ecografia testicolare nei maschi non sono considerate indispensabili da tutti gli autori in assenza di sintomatologia specifica, considerata la rarità delle localizzazioni extracraniche anche in fase avanzata di malattia ma sono comunque obbligatorie per i pazienti arruolati in protocolli prospettici, data la differente prognosi e strategia terapeutica dei pazienti con PCNSL rispetto ai pazienti con interessamento secondario del SNC (209).

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).

TRATTAMENTO

I linfomi primitivi cerebrali sono radio e chemio sensibili, pertanto è possibile ottenere una remissione completa. 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).

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 questi studi 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	Forza della raccomandazione
A	La resezione chirurgica è fortemente sconsigliata in caso di sospetto di linfoma cerebrale (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.

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 (e 3,5 gr/m²) rappresenta il trattamento cardine e l'associazione a citarabina ad alte dosi (4 dosi da 2 g/m²) può essere considerata uno standard terapeutico (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. Il ruolo di Rituximab verrà definito dai risultati dei 2 studi in corso su questa questione (NCT01011920; NTR2427).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
A	La combinazione di alte dosi di metotrexate e citarabina è la combinazione chemioterapia standard nel trattamento di prima linea del PCNSL in quanto supportata del maggiore livello di evidenza in questo ambito (212, 216)	Positiva forte
A	La combinazione di alte dosi di metotrexate, procarbazine e vincristina, seguita da alte dosi di citarabina rappresenta lo schema chemioterapico di riferimento per i pazienti anziani affetti da PCNSL (Livello di evidenza 1+). [Omuro, et al. ASCO 2013]	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). Inoltre i risultati recentemente pubblicati dello studio CALGB 50202 hanno dimostrato 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	Forza della raccomandazione
B	La radioterapia panencefalica rimane il trattamento standard di consolidamento nei pazienti in remissione completa dopo la chemioterapia primaria (213, 221, 222)	Positiva debole
B	La radioterapia panencefalica rimane il trattamento standard 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 primaria (livello di evidenza 2+).

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 rimane un approccio sperimentale. Potrebbe essere proposta alla recidiva o progressione dopo trattamenti con Metotrexate 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. Non ne è pertanto giustificato l'impiego al di fuori di studi sperimentali. Il confronto tra radioterapia panencefalica (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.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
D*	La chemioterapia intratecale non è indicata come parte della prima linea di trattamento nei pazienti affetti da PCNSL (livello di evidenza 4)	Negativa debole
D*	Non ci sono evidenze che supportino l'utilizzo della chemioterapia intravitreale come parte della prima linea di trattamento nei pazienti affetti da PCNSL in quanto non è mai stata studiata in uno studio prospettico (livello di evidenza 4).	Negativa debole

*opinione degli esperti

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	Forza della raccomandazione
D	La radioterapia panencefalica rimane la prima scelta terapeutica in pazienti con una controindicazione formale alla chemioterapia (231)	Positiva debole

27. 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 stadi azione 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 prolassi (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 criopreservazione dei gameti (235).

28. Metastasi cerebrali

INTRODUZIONE

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. Inoltre si è osservato negli anni un incremento della frequenza di metastasi cerebrali 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, meno frequentemente, testicolo, rene, colon-retto tiroide, ma in genere qualunque forma di tumore maligno è in grado di metastatizzare all'encefalo. Nel 15% dei casi la sede primitiva è sconosciuta. Lo sviluppo delle metastasi cerebrali è frequente nelle fasi avanzate di molti tumori solidi, meno frequentemente la loro diagnosi avviene all'esordio o come prima presentazione del tumore primitivo. I più recenti dati di letteratura descrivono una modificazione di questo scenario, in particolare un recente studio pubblicato su Cancer fa emergere una netta differenza nella presentazione dei pazienti con metastasi cerebrali tra il periodo 1983-1989 e il periodo 2005-2009. Nel corso del tempo si assiste ad una maggior rappresentanza del sesso femminile, ad una maggior frequenza di diagnosi contemporanea ed ad un allungamento dell'intervallo tra la diagnosi di tumore primitivo e metastasi cerebrali (236). All'interno dell'encefalo le sedi più frequenti di metastatizzazione sono: emisferi cerebrali (80%), cervelletto (15%) e nuclei della base (circa 5-10%) (237). La presentazione clinica del paziente con metastasi cerebrali è simile rispetto al paziente con neoplasia primitiva (massa occupante spazio), ovvero cefalea, crisi epilettiche e sintomi neurologici focali.

FATTORI PROGNOSTICI

La prognosi dei pazienti con metastasi cerebrali è generalmente scarsa e compromette in modo rilevante la qualità di vita dei pazienti, la cui sopravvivenza non supera in genere i 5 mesi, nonostante le attuali opzioni terapeutiche a disposizione.

Ciononostante, la definizione di sottogruppi in relazione a fattori prognostici ben riconosciuti è essenziale per la scelta della strategia terapeutica su misura per ciascun paziente. Infatti è importante individuare sottogruppi di pazienti con fattori prognostici favorevoli che possano beneficiare di un trattamento intensivo con l'obiettivo di migliorarne la sopravvivenza e la qualità di vita. Nei casi di malattia più avanzata o di comorbidità che limitano la tollerabilità di trattamenti aggressivi, l'obiettivo sarà di stabilizzare la malattia, controllare i sintomi e limitare la tossicità. I fattori prognostici favorevoli più importanti sono un elevato 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 (238).

Classificazione prognostica RTOG metastasi cerebrali.

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

Successivamente è stato sviluppato un nuovo indice prognostico più dettagliato (Graded Prognostic Assessment, GPA) che tiene conto di 4 variabili: età, PS, presenza di metastasi extra-cerebrali e numero di metastasi cerebrali (239).

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

PRESENTAZIONE CLINICA

Le caratteristiche cliniche più frequenti delle metastasi cerebrali sono la cefalea, i deficit neurologici focali e le crisi epilettiche. La cefalea è il sintomo di presentazione nel 40-50% dei pazienti, spesso secondaria ad incremento della pressione intracranica (240). Deficit neurologici focali, come emiparesi, afasia ed emianopsia si osservano nel 40% dei casi e nel 15-20% le crisi comiziali sono il primo sintomo. In minor misura alcuni pazienti si presentano con un quadro acuto simile ad un ictus, spesso correlato ad un'emorragia intratumorale (melanoma, carcinoma renale) o con sintomi che ricordano l'attacco ischemico transitorio (241, 242). I pazienti con metastasi multiple e/o ipertensione endocranica possono presentare uno stato mentale alterato e rallentamento cognitivo, come da encefalopatia metabolica.

DIAGNOSI

Nella valutazione dei tumori cerebrali in genere la risonanza magnetica (RM) risulta superiore alla TC, in particolare per quanto riguarda le metastasi la RM è in grado di rilevare un maggior numero di lesioni: quasi

un terzo di pazienti con singola lesione alla TC hanno metastasi multiple alla RM con mezzo di contrasto (243). La TC è invece utile nell'identificazione di lesioni craniche e di emorragia all'interno delle metastasi (244). In generale, se un paziente si presenta con una singola metastasi determinata alla TC e KPS \geq 70, deve essere studiato con RM al fine di escludere la presenza di altre lesioni (245).

In un paziente senza diagnosi nota di neoplasia in cui viene posto il sospetto di metastasi cerebrali ad una TC o RM eseguita a seguito di comparsa di sintomatologia neurologica, l'iter stadiativo deve includere l'esecuzione di TC torace-addome completo mdc e/o PET-TC per evidenziare la presenza di una malattia neoplastica al di fuori del SNC (più facilmente approcciabile per la diagnosi di istotipo). Qualora le indagini stadiative risultassero negative la diagnosi di istotipo 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.

TERAPIA DI SUPPORTO

Il trattamento che ha il maggior impatto iniziale sulla qualità di vita è la terapia steroidea con desametasone. In genere, entro le prime 24 ore di trattamento corticosteroidico si ottiene un miglioramento della cefalea e dei deficit focali. Il miglioramento clinico si ottiene ancor prima della riduzione dell'edema cerebrale, questo è dovuto all'effetto sulla riduzione della permeabilità della barriera emato-encefalica (246). Nei pazienti senza segni di ipertensione endocranica basse dosi di desametasone hanno una efficacia simile ai dosaggi maggiori ed il grado di miglioramento dell'indice di Karnofsky è simile (247). Pertanto la diagnosi di metastasi cerebrali impone il trattamento steroideo anche in assenza di sintomi da ipertensione endocranica in relazione al rischio di rapido peggioramento clinico. Il dosaggio di desametasone viene modulato in base alla risposta al trattamento ed alle condizioni del paziente, con l'intento di individuare la più bassa dose efficace: può essere somministrata una dose iniziale di 4 mg/die per os, che può salire a 16 mg/die nei casi di lesioni del tronco encefalico o del cervelletto o di alterazione dello stato di coscienza o di altri segni di ipertensione arteriosa (247). La terapia antiepilettica profilattica non riduce l'insorgenza delle crisi epilettiche e pertanto allo stato attuale delle conoscenze non vi è alcuna indicazione al suo utilizzo. Il trattamento va iniziato solo in pazienti sintomatici (248, 249). I farmaci antiepilettici induttori enzimatici ("enzyme inducing anti-epileptic drugs", EIAEDs), metabolizzati dal sistema del citocromo P450 (come fenitoina, carbamazepina e fenobarbital) dovrebbero essere evitati, se possibile, in quanto possono causare importanti interazioni farmacologiche con diversi agenti chemioterapici (CPT-11, nitrosouree, navelbina, teniposide, vinblastina, paclitaxel, ciclofosfamida, ifosfamida, topotecan, thiotepa, doxorubicina e methotrexate) e con numerosi farmaci biologici (imatinib, gefitinib, erlotinib).

PRINCIPI DI TRATTAMENTO

Il trattamento delle metastasi cerebrali deve essere sempre personalizzato per ciascun paziente in relazione alla diversa radio e chemio sensibilità dei vari istotipi, alla diversa storia clinica (stato della malattia sistemica, precedenti trattamenti, speranza di vita, intervallo libero da malattia) (243) e soprattutto al numero di metastasi. In considerazione della multimodalità del trattamento delle metastasi cerebrali è consigliabile la discussione multidisciplinare di ogni caso per pianificazione diagnostica e terapeutica.

METASTASI SINGOLA

CHIRURGIA

Solo il 10% dei pazienti presenta metastasi singole, di cui solo il 50% sono operabili radicalmente. La resezione chirurgica consente nella maggioranza dei pazienti di ottenere un sollievo immediato dai sintomi di ipertensione endocranica, una riduzione dei deficit neurologici focali e delle crisi comiziali e la riduzione del fabbisogno di steroide. Due su 3 studi randomizzati che confrontavano la sola radioterapia panencefalica alla chirurgia seguita dalla radioterapia hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza della chirurgia rispetto alla sola radioterapia (sopravvivenza mediana di 9-10 mesi vs 3-6 mesi) ed una riduzione del tasso di

recidive locali dal 52% al 20%. (250, 251 – livello di evidenza 1+). Nel terzo studio in cui non è stato osservato un prolungamento della sopravvivenza sono stati inclusi un maggior numero di pazienti con malattia sistemica attiva e scadente Performance Status (252). Pertanto la chirurgia è l'opzione di scelta in caso di metastasi singola in paziente con malattia sistemica controllata e buon Performance Status (Karnofsky PS \geq 70).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
B	Il trattamento chirurgico dei pazienti con metastasi cerebrale singola e malattia sistemica controllata è raccomandabile. (250, 251)	Positiva debole

RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA E RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

La radioterapia con metodiche stereotassiche (mediante gamma-knife, cyber-knife, tomoterapia elicoidale, o acceleratore lineare) consente di somministrare una dose singola o ipofrazionata elevata su un bersaglio di volume limitato. Anche le metastasi da tumori radioresistenti, come il melanoma, il carcinoma a cellule renali ed il tumore del colon, rispondono alla radiochirurgia stereotassica.

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 (1+) (253). Inoltre la radioterapia stereotassica può essere efficace nelle recidive dopo radioterapia panencefalica convenzionale (254).

Tuttavia finora non sono stati disegnati studi clinici in grado di stabilire se la radioterapia stereotassica possa sostituire la chirurgia nel trattamento della metastasi cerebrale singola (255).

Attualmente la scelta tra la chirurgia e la radioterapia stereotassica dipende da multipli fattori tra cui sede e dimensione della lesione da trattare, ma anche controllo di malattia extra-cerebrale e PS.

RADIOTERAPIA PANENCEFALICA

Il ruolo della radioterapia panencefalica adiuvante, dopo chirurgia o radioterapia stereotassica è controverso. La radioterapia panencefalica (WBI), 30-40 Gy in 2-3 settimane, dopo resezione chirurgica o radioterapia stereotassica riduce le recidive intracraniche, ma non modifica la durata dell'indipendenza funzionale dei pazienti né la sopravvivenza (1+) (256, 257).

METASTASI MULTIPLE \leq 3

CHIRURGIA

Non esistono studi randomizzati riguardo all'impiego della chirurgia sulle metastasi multiple, anche se può essere proposta per pazienti selezionati. Una resezione chirurgica completa nei casi pazienti giovani, in buone condizioni generali, con lesioni in numero limitato (\leq 3), accessibili chirurgicamente e malattia sistemica controllata consente di ottenere risultati simili a quelli osservati con lesioni singole (258).

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

La radioterapia stereotassica è utilizzata in alternativa alla radioterapia panencefalica nei pazienti con un numero di metastasi uguale o inferiore a 3, in buone condizioni generali e con malattia neoplasmica sistemica controllata. Per lesioni di piccole dimensioni ($<$ 2,5 cm), singole o comunque in numero inferiore a 3-4, la radiochirurgia stereotassica può essere una valida alternativa terapeutica alla chirurgia, seguita o meno da radioterapia panencefalica (259).

In pazienti selezionati con metastasi cerebrali multiple (fino a un numero totale di 3 o di 4 in uno studio randomizzato) e di piccole dimensioni ($<$ 4 cm) l'aggiunta di un boost stereotassico alla radioterapia

panencefalica migliora il controllo locale di malattia ma non la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia (1++) (253, 255).

RADIOTERAPIA PANENCEFALICA

Per il paziente in buon performance status e con malattia primitiva controllata il ruolo della radioterapia panencefalica adiuvante post trattamento loco-regionale è simile al trattamento della lesione unica (257). Per converso la radioterapia panencefalica da sola 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 scadente.

Un recente studio di fase III condotto da EORTC, ha mostrato come dopo radiochirurgia o chirurgia per 1-3 metastasi cerebrali, la radioterapia panencefalica sia in grado di ridurre il tasso di recidive cerebrali e le morti per malattia encefalica ma non permetta di prolungare la sopravvivenza globale (257), con un transitorio peggioramento di alcuni parametri di qualità della vita (260).

METASTASI MULTIPLE >3

CHIRURGIA

Il ruolo della chirurgia nelle metastasi cerebrali multiple è più ristretto e finalizzato all'ottenimento della diagnosi oppure al trattamento dell'effetto massa causato dalla lesione di maggiori dimensioni.

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

Il trattamento con sola radioterapia stereotassica in pazienti selezionati con nuova diagnosi di metastasi cerebrali non altera la sopravvivenza rispetto al trattamento con radioterapia panencefalica (1++, 1+, 2++). Tuttavia, l'omissione della radioterapia panencefalica riduce il controllo della malattia intracranica (2+). La differenza in termini di capacità neurocognitive e di qualità di vita dopo trattamento con sola radioterapia stereotassica o radioterapia panencefalica (con o senza radioterapia stereotassica) è sconosciuta in quanto non è mai stata adeguatamente testata. Tuttavia non esiste una differenza statisticamente significativa nella tossicità complessiva nei pazienti trattati con sola radiochirurgia rispetto ai pazienti trattati con radioterapia panencefalica e boost stereotassico in base ad un'analisi ad interim di un unico studio randomizzato. Il bilancio rischio/beneficio legato all'utilizzo della radiochirurgia alla progressione o recidiva delle metastasi cerebrali è correlato ad un'evidenza insufficiente (255).

Pertanto in attesa di studi con maggior livello di evidenza, l'utilizzo della radiochirurgia come terapia di salvataggio può essere considerato solo come un'opzione in pazienti selezionati, ovvero con malattia neoplastica extra-cerebrale controllata ed in buone condizioni generali (255).

RADIOTERAPIA PANENCEFALICA

La radioterapia panencefalica rappresenta il trattamento standard per i pazienti che si presentano con un numero di metastasi >3 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. Inoltre frazioni giornaliere superiori a 3 Gy possono incrementare il rischio di neurotossicità (261). Studi retrospettivi hanno mostrato che più della metà dei pazienti trattati con radioterapia panencefalica decedono per progressione sistemica piuttosto che per la presenza delle metastasi cerebrali. I dati disponibili sugli effetti cognitivi della radioterapia panencefalica sono limitati.

Nonostante il decadimento neuro cognitivo riportato in alcuni studi nei lungo-sopravvissuti dopo radioterapia panencefalica continui ad influenzare le scelte terapeutiche (262, 263), studi sulle funzioni cognitive dopo radioterapia panencefalica hanno suggerito che lo stato neuro cognitivo è fortemente

influenzato soprattutto dal controllo del tumore a livello cerebrale (264). Nei pazienti con Performance Status < 70 è consigliata la sola terapia di supporto.

RADIOSENSIBILIZZANTI

Uno singolo studio randomizzato di fase III sull'associazione di un radio sensibilizzante, Motexafin-Gadolinio (MGd), alla radioterapia panencefalica nei pazienti metastasi cerebrali da tumore polmonare non a piccole cellule (n=554), ha dimostrato che MGd è in grado di prolungare il tempo alla progressione neurologica (da 8.8 mesi a 24.2 mesi, $p=0.004$, $HR=0.53$), con tossicità accettabili (265). Non sono però state dimostrate differenze in tempo alla progressione o in sopravvivenza.

CHEMIOTERAPIA

La terapia sistemica è utilizzata raramente come terapia di prima scelta nei pazienti con metastasi cerebrali, soprattutto come trattamento esclusivo. Pazienti che presentano metastasi cerebrali di neoplasie chemiosensibili alla prima diagnosi (microcitoma, mammella, testicolo) vanno sempre valutati per chirurgia in relazione al numero di metastasi ed all'entità della malattia sistemica. Le metastasi cerebrali presentano spesso la stessa chemio responsività del tumore primitivo o delle metastasi extracraniche, tuttavia la possibile interazione con terapie concomitanti (per esempio i farmaci antiepilettici EIAED) e la possibile maggiore resistenza del clone tumorale che metastatizza al SNC dovuta ad alterazioni molecolari o genotipiche possono costituire fattori limitanti. 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).

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 (266). Oltre a fotemustina, l'impiego di temozolomide nei pazienti con metastasi cerebrali da melanoma non pre-trattati ha dimostrato una certa efficacia (267). Inoltre in sottogruppi di pazienti identificati da alterazioni biomolecolari specifiche l'utilizzo di farmaci ad azione mirata (erlotinib, lapatinib, dabrafenib) ha mostrato un spettro di efficacia intracranica simile alla controparte extracranica (268, 269, 270).

Pertanto, nei pazienti non operabili, sebbene la chemioterapia sistemica possa ottenere significative risposte anche sulle localizzazioni cerebrali, è sempre consigliato un consolidamento con WBRT (271, 272). 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 (273, 274). Nei pazienti che recidivano solo nel SNC dopo chemioterapia per malattia sistemica, il beneficio ottenibile con ulteriore chemioterapia non appare rilevante, ma può essere applicato in caso di forme chemiosensibili. Il trattamento combinato con radio e chemioterapia può migliorare il tasso di risposta e la sopravvivenza libera da progressione, ma non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale (275, 276).

La radioterapia panencefalica profilattica per i pazienti con microcitoma polmonare in remissione completa dopo chemioterapia è uno standard di trattamento in grado di ridurre il rischio di comparsa di metastasi cerebrali a 3 anni dal 59% al 33% e di aumentare la sopravvivenza a 3 anni dal 15% al 21% (277).

FOLLOW-UP E TRATTAMENTO ALLA RECIDIVA/PROGRESSIONE

I pazienti con metastasi cerebrali, soprattutto dopo aver ricevuto trattamenti specifici dovrebbero essere sottoposti a controlli neuroradiologici periodici mediante RM encefalo mdc ogni 3 mesi per il primo anno ed a seguire se clinicamente indicato. 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. Se la malattia progredisce a livello locale (mancato controllo locale di malattia) i pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia possono essere valutati per chirurgia, radioterapia stereotassica o chemioterapia sistemica. Se la malattia progredisce a livello cerebrale i pazienti non precedentemente sottoposti a radioterapia panencefalica dovrebbero ricevere questo trattamento, se non precedentemente trattati con radioterapia. A ciò è possibile aggiungere un trattamento sistemico in base all'istotipo. Se il performance status è scadente e non esistono ulteriori opzioni terapeutiche alternative specifiche, la sola terapia di supporto può essere l'unica strategia condivisibile.

29. Figure

FIGURA 1: GBM di nuova diagnosi (1)

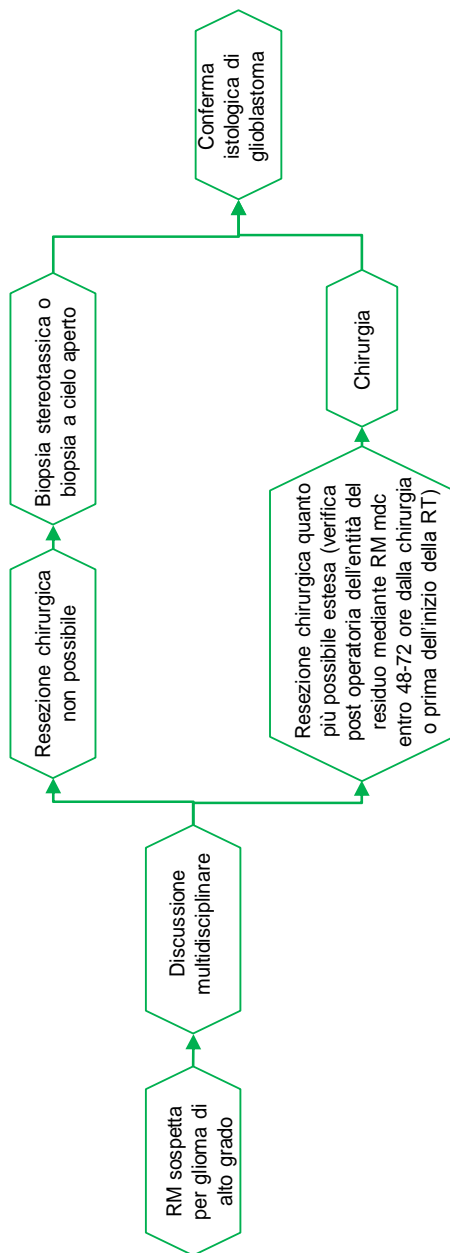


FIGURA 2: GBM di nuova diagnosi (2)

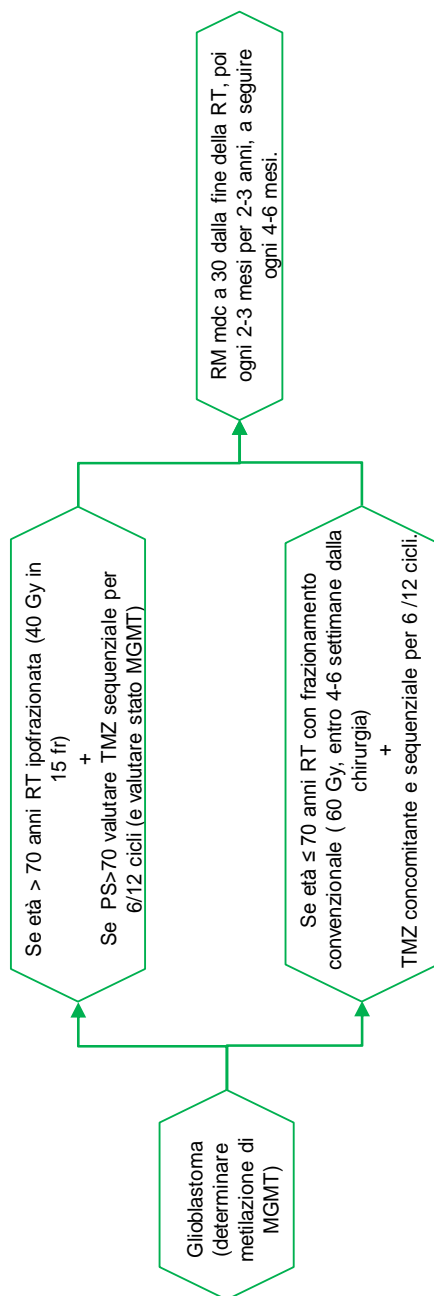


FIGURA 3: Recidiva di glioblastoma

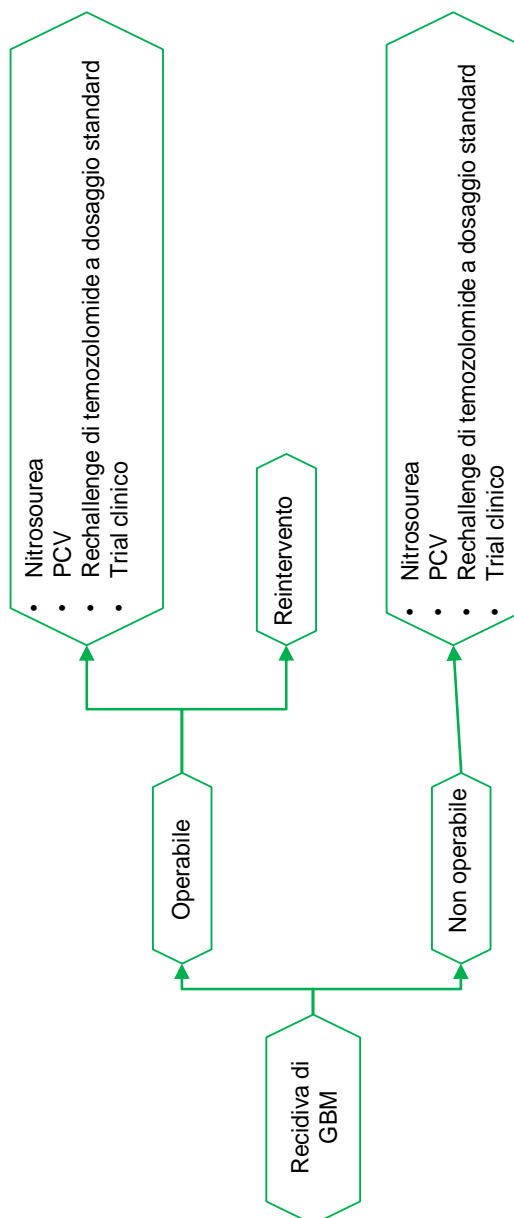


FIGURA 4: Glioma anaplastico di nuova diagnosi (1)

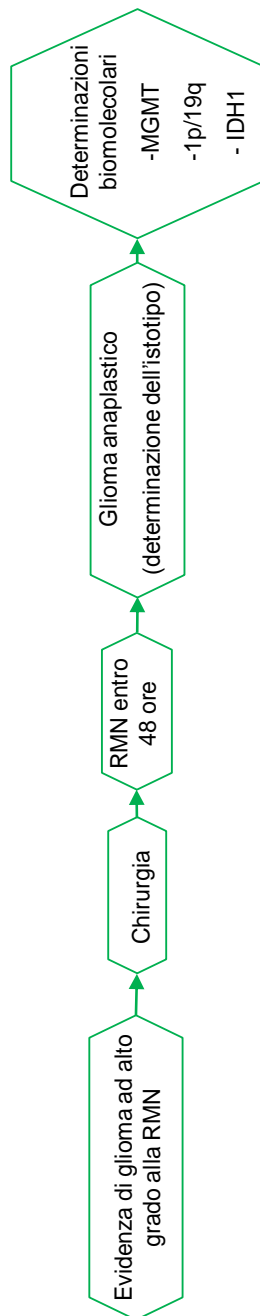
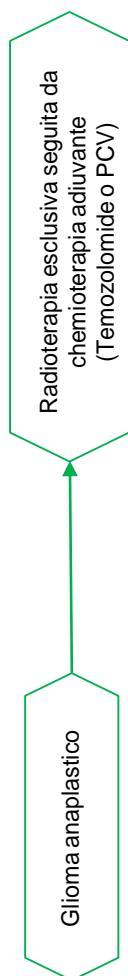
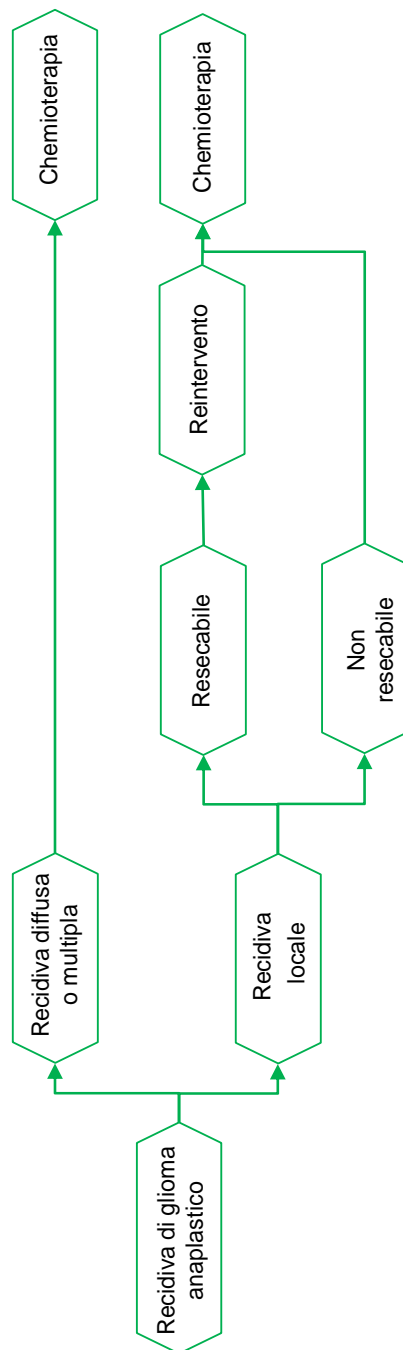


FIGURA 5: Glioma anaplastico di nuova diagnosi (2)



•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

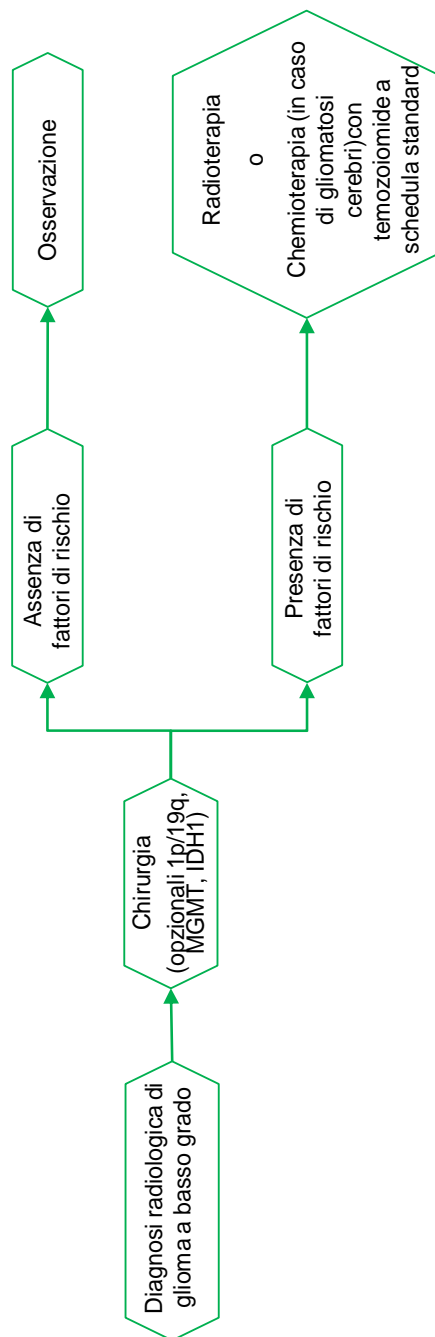


FIGURA 8: Gliomi basso grado in progressione

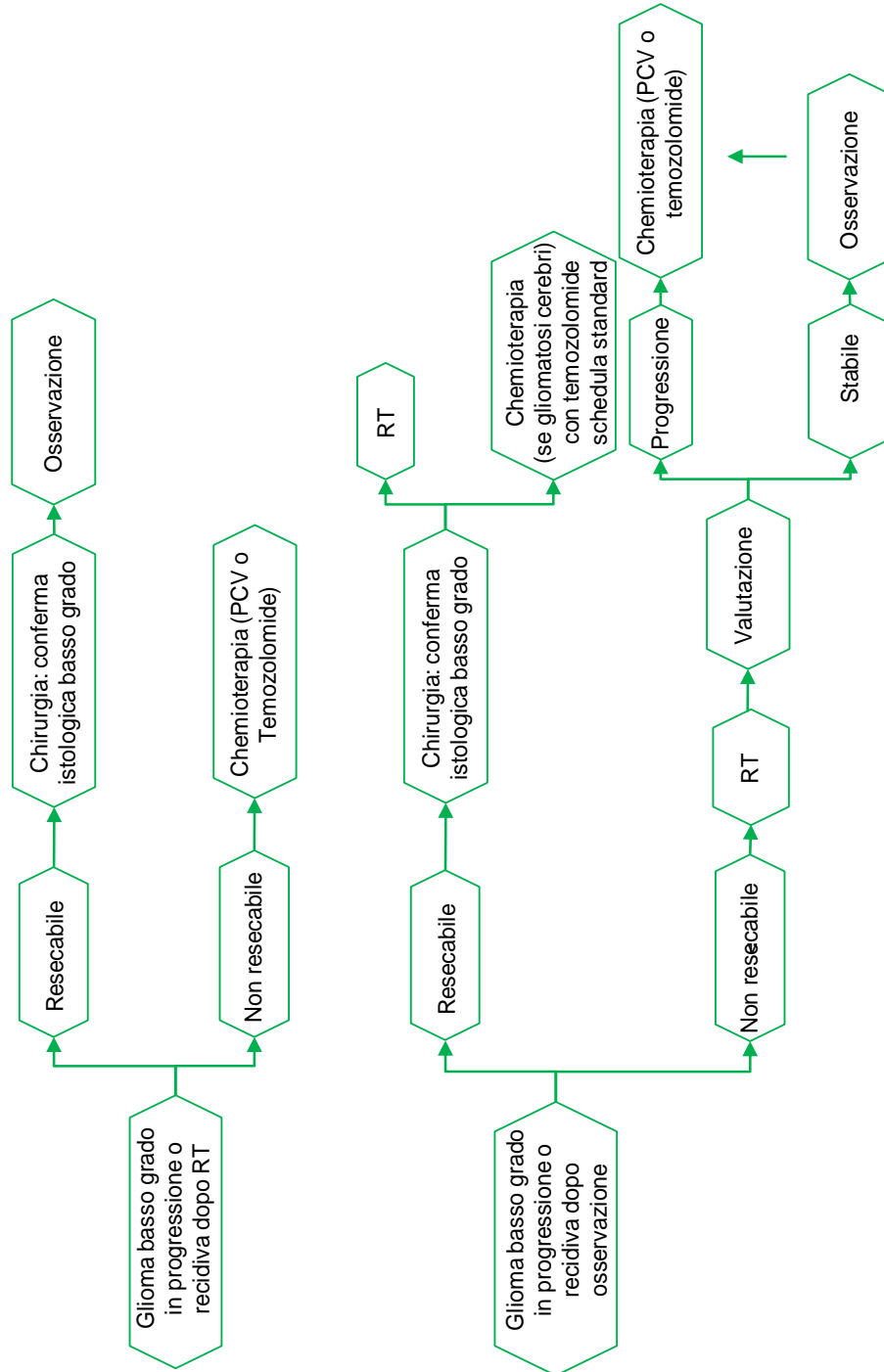


FIGURA 9 – Linfomi cerebrali primitivi

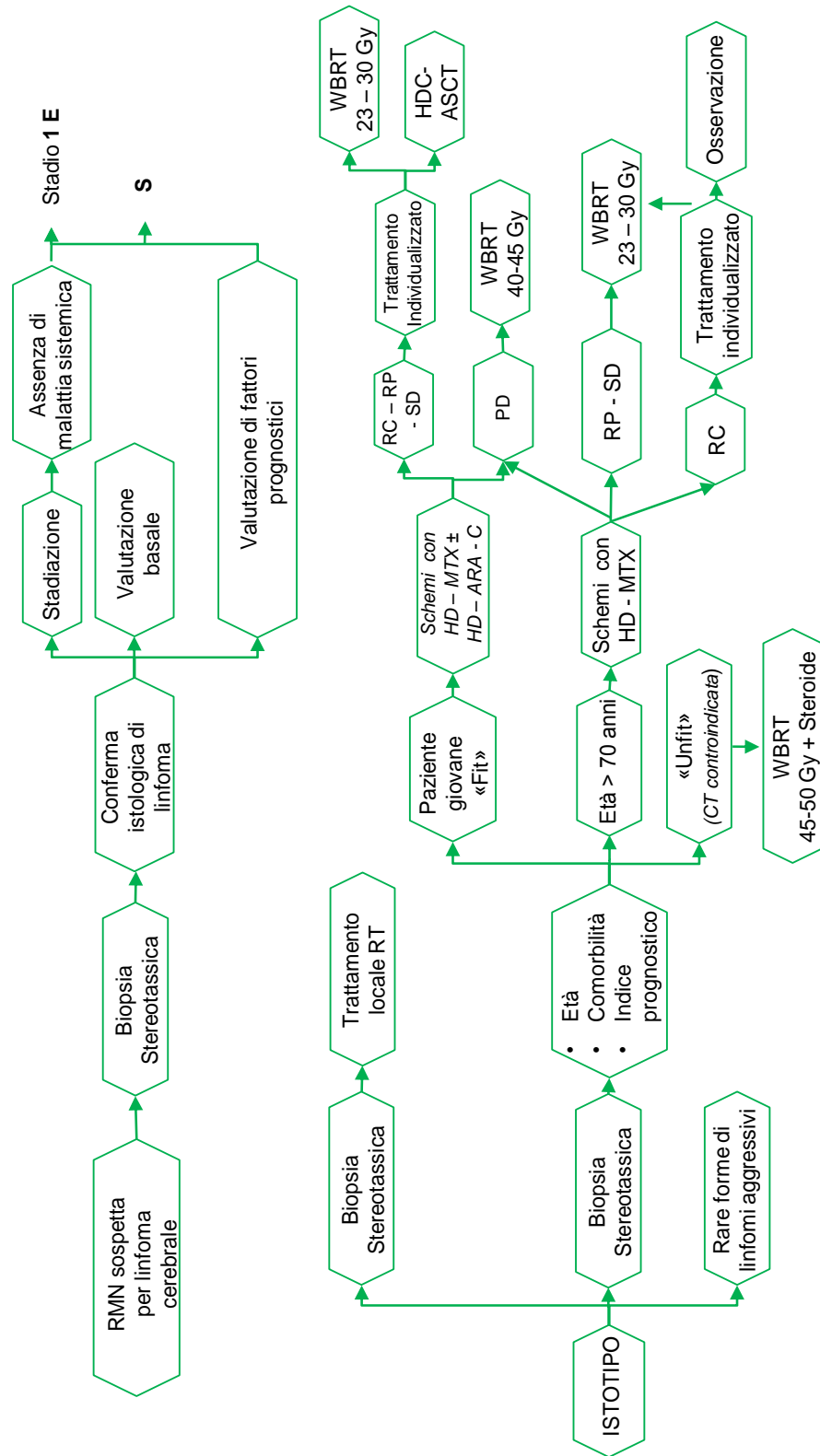


FIGURA 10 : Medulloblastoma dell'adulto

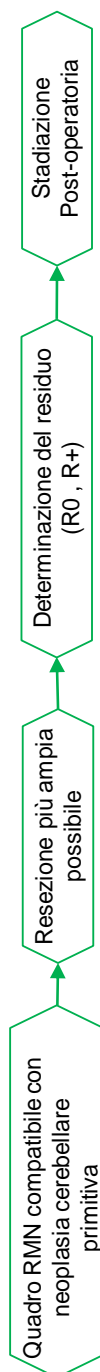


FIGURA 11: Medulloblastoma dell'adulto

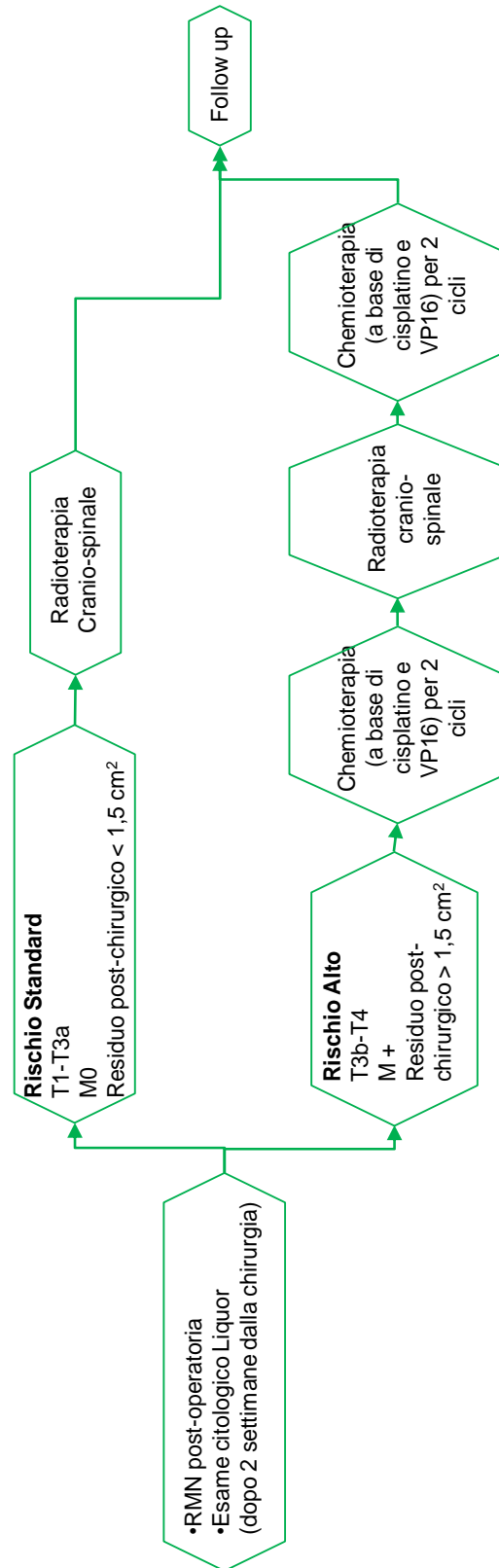


FIGURA 12: Medulloblastoma dell'adulto

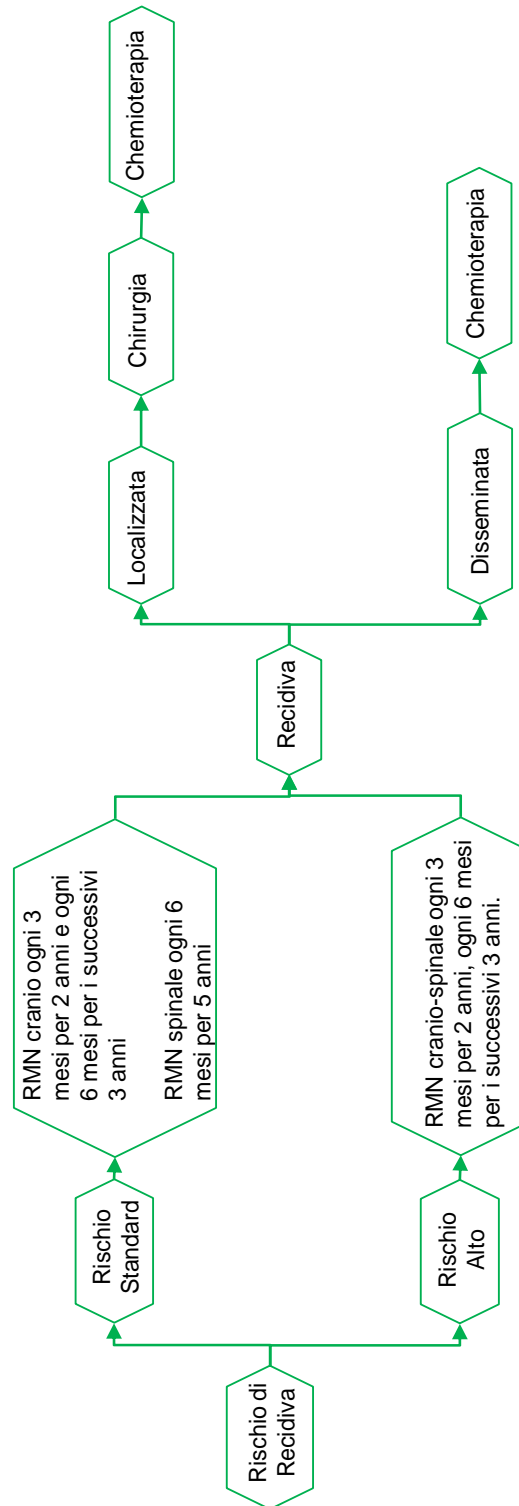


FIGURA 13: metastasi cerebrali - approccio diagnostico (1)

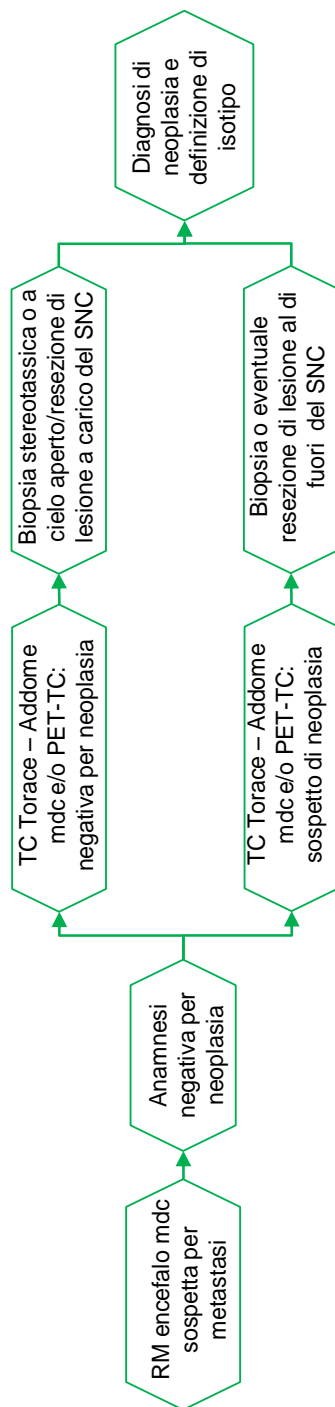


FIGURA 14: metastasi cerebrali - metastasi unica trattamento (2)

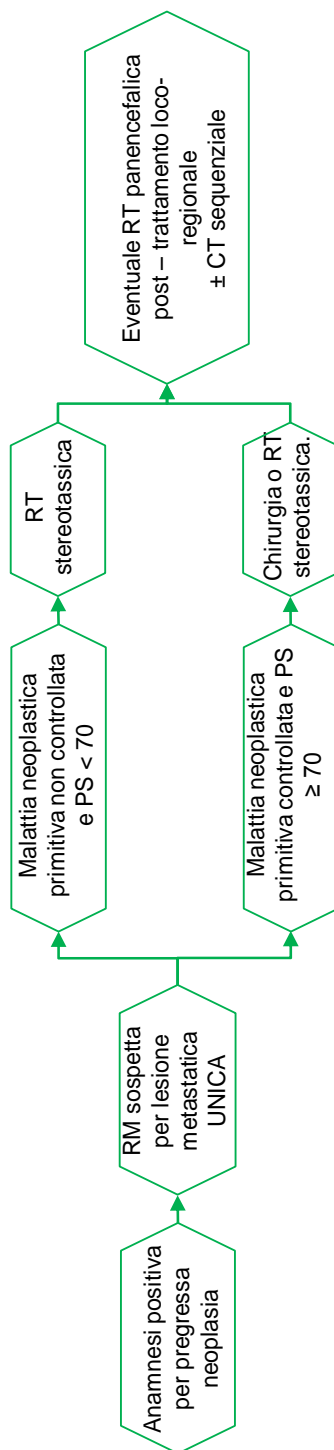


FIGURA 15: metastasi cerebrali - metastasi ≤ 3 trattamento (3)

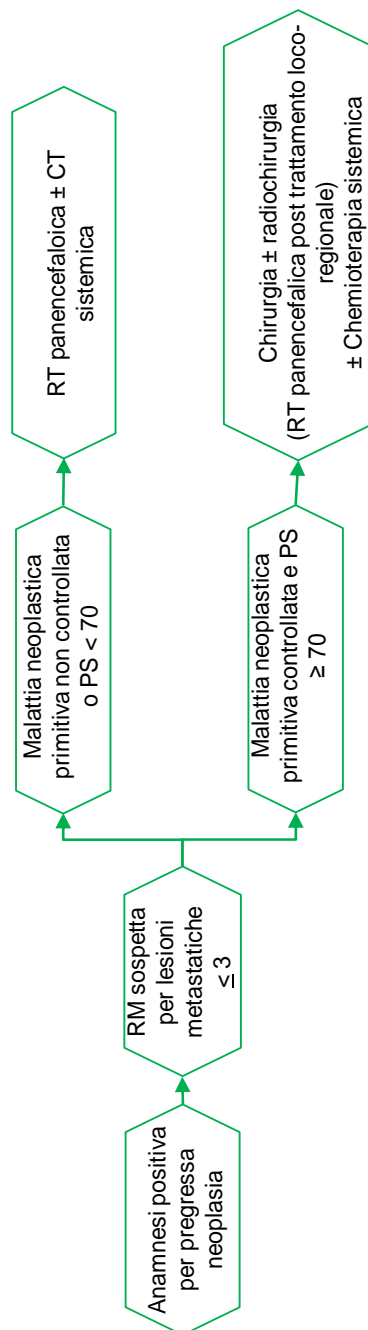


FIGURA 16: metastasi cerebrali – metastasi > 3 trattamento (4)

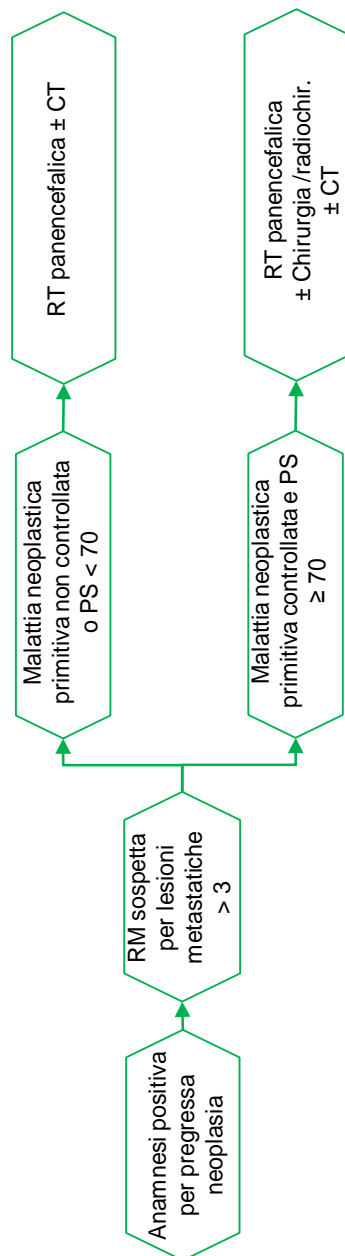


FIGURA 17: metastasi cerebrali – metastasi ≤ 3 Follow up (5)

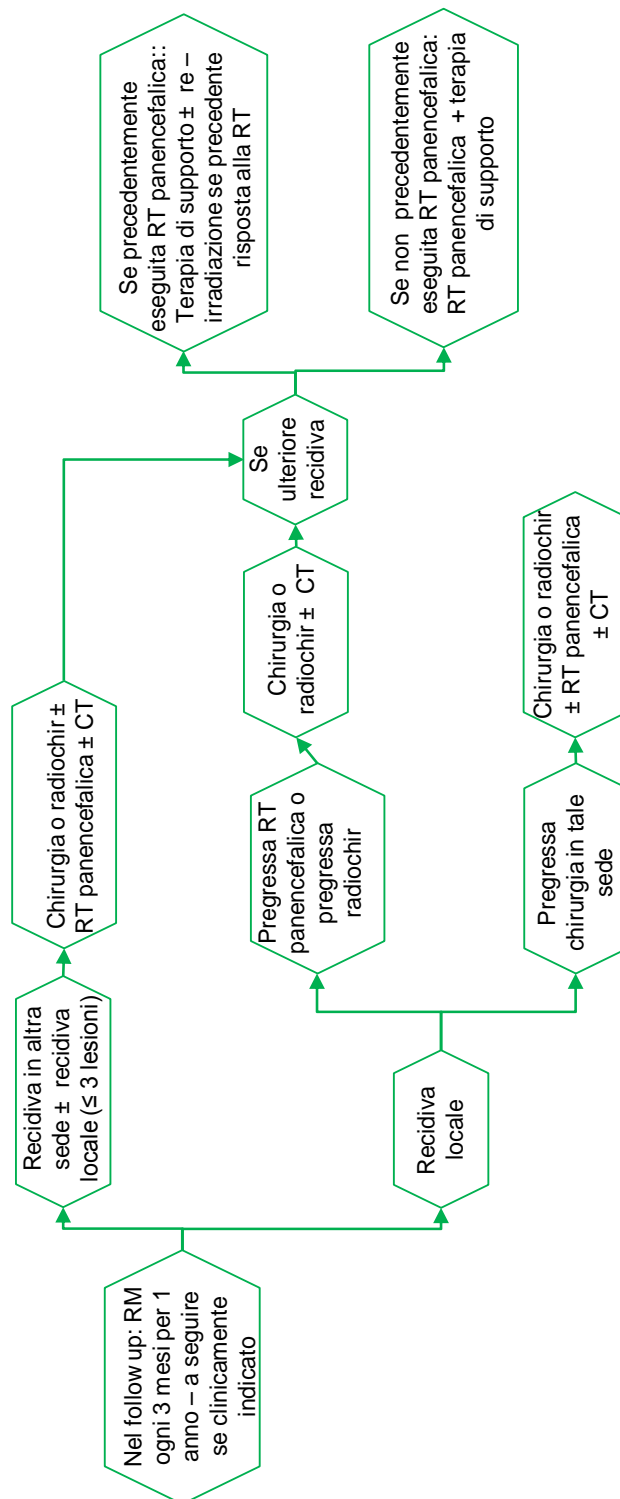
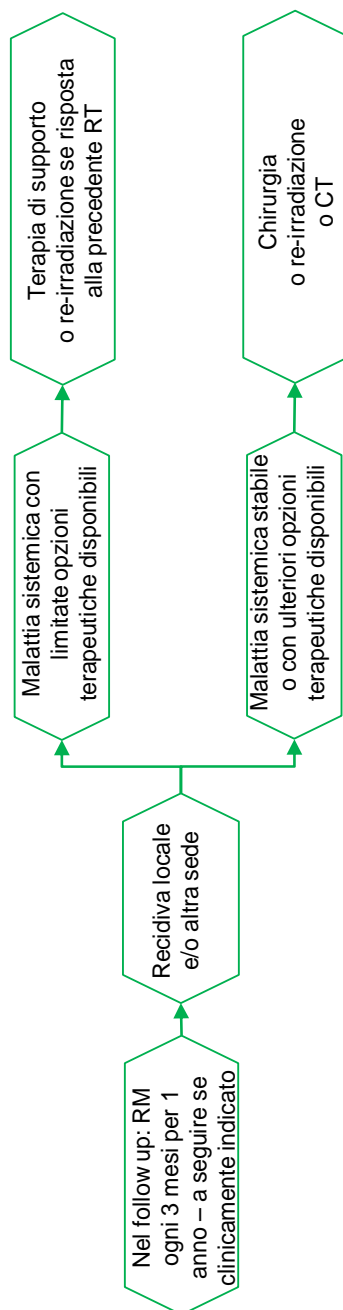


FIGURA 18: metastasi cerebrali - metastasi > 3 Follow up (6)



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

30. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: 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 <u>non deve essere utilizzato</u>						
Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<p>Esiste un solo RCT disponibile datato 2003. In tale RCT l'outcome overall survival non è statisticamente significativo nel sottogruppo dei glioblastomi.</p> <p>Inoltre, si evidenzia un aumento significativo dell'ipertensione endocranica e della perdita di liquor cerebrospinale nei pazienti sottoposti a trattamento sperimentale (Gliadel).</p> <p>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.</p>						
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						
<p>La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA in quanto lo studio analizzato era affetto da numerosi rischi di bias. L'allocazione 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.</p> <p>L'analisi del sottogruppo di glioblastomi non era pianificato ed il risultato relativo all'overall survival risultava essere impreciso (ampio intervallo di confidenza e inclusione del non effetto)</p>						
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 2: 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 utilizzato.

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 sopravvivenenti (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.

31. 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, Sillevius 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: responde 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) Guillevin 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) Sanaï 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 (AION). *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, Polkinghorne 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, Soffiotti 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) Soffiotti 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, Paraskevaidis 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.



Allegato: 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 reported⁷												
												CRITICAL
Karnofsky Performance Status decline (follow-up 12-30 months; assessed with: see notes⁹)												
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 $\geq 5\%$ 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 Temozolamide (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	Temozolamide (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,ast⁸)												
0	No evidence available											CRITICAL

¹ 100 mg/mq of TMZ for 21 days every 28 days -experimental schedule

² 200 mg/mq of TMZ for 5 days every 28 days -standard schedule

³ 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 harm

⁵ 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 weeks

⁷ 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).