

NEOPLASIE CEREBRALI

Coordinatore: Alba A. Brandes

Estensori: F. Calbucci
M. Leonardi
M. Reni
F. Spagnoli
A. Tosoni

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
AIOM (R. Labianca)
AIRO (F. Ferrarese)
Società Italiana di Neurochirurgia (C. Carapella)

NOTE PER GLI UTILIZZATORI:

La definizione di linee guida in ambito oncologico ha lo scopo di standardizzare gli atteggiamenti diagnostico-terapeutici in modo da garantire una sostanziale uguaglianza di assistenza sanitaria in tutto il territorio nazionale, limitando il ricorso a terapie non dimostrate efficaci favorendo la prevenzione delle complicanze dei trattamenti, con conseguenti benefici clinici per i pazienti e migliore razionalizzazione delle risorse sanitarie.

Redigere delle linee guida consiste nello stabilire delle indicazioni generalmente abbastanza specifiche per la corretta impostazione dell'attività clinica, con particolare attenzione rivolta a chiarezza, applicabilità pratica e riproducibilità delle stesse. Qualsiasi linea guida comunque non deve mai essere interpretata come una imposizione a priori, in quanto non può mai comprendere interamente tutte le possibili situazioni cliniche e le varianti incontrate nella pratica quotidiana, e non può in alcun caso sostituire il giudizio clinico del medico, il quale rimane responsabile in prima persona della gestione clinica del paziente.

Come proposto dal Progetto Nazionale Linee Guida, ovunque possibile verrà specificato anche il **Livello di prova (LDP)**: probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici) e la **Forza della raccomandazione (FDR)**: probabilità che l'applicazione nella pratica clinica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione obiettivo cui la raccomandazione è rivolta).

I livelli considerati sono i seguenti (da www.pnlg.it):

LIVELLI DI PROVA (LDP)	
Prove di tipo I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
Prove di tipo II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
Prove di tipo III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
Prove di tipo IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
Prove di tipo V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
Prove di tipo VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI (FDR)	
A	Sta a indicare una forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Quando si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Quando esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	Quando l'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Quando si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Stesura definitiva **Settembre 2009**

DURATA DI VALIDITÀ: BIENNIO agosto 2009 – settembre 2010

FINANZIAMENTI:

Per la stesura di queste linee guida non è stato percepito nessun finanziamento

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.

Materiali e metodi: 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. 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.

INTRODUZIONE

I tumori primitivi del sistema nervoso centrale hanno in Europa una 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 (Moller-Jensen Eur J Cancer 1990). 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. Questo aumento è stato più rilevante nella fascia d'età ≥ 65 anni, dove l'incidenza è più che raddoppiata (Werner Cancer 1995). In campo neuro-oncologico la diagnosi istologica rappresenta il gold standard. Solo attraverso un'indagine patologica e molecolare sul tessuto tumorale si può arrivare ad una migliore caratterizzazione dei diversi oncotipi e ad una migliore stratificazione delle più adeguate strategie terapeutiche.

CLASSIFICAZIONE

Nel 2007 è stata pubblicata una revisione della classificazione dei tumori del SNC dell'Organizzazione mondiale della sanità (WHO 2007) 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'adenipofisi). 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 (Louis DN Acta Neuropathol 2007).

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)
Tumori misti gliali e neuronali	Gangliocitoma, ganglioglioma (grado I) Ganglioglioma anaplastico (grado III) Astrocitoma desmoplastico infantile e ganglioglioma (grado I) Tumore neuroepiteliale disembrionoplastico (grado I) 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	
Tumori mesenchimali non meningoteliali	Tumori meningoteliali Meningioma (Grado I) Meningioma atipico (Grado II) Meningioma anaplastico o maligno (Grado III) Emangiopericitoma (Grado II) Emangiopericitoma anaplastico (Grado III) Emangioblastoma (Grado I)
Tumori melanocitici	Lipoma, liposarcoma, fibrosarcoma, condroma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, emangiopericitoma etc.
Incerta origine	Melanocitosi diffusa, melanoma maligno, melanomatosi meningea 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 SELLARE	
	Craniofaringioma (Grado I) Tumore a cellule granulari della neuroipofisi (Grado I) Pituicitoma (Grado I) Oncocitoma a cellule fusate dell'adenoipofisi (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 (Adalpe Cancer 2000).

A

Raccomandazione di grado A: 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.

DIAGNOSI E STADIAZIONE

La Risonanza Magnetica Cerebrale (RM) rappresenta l’indagine di scelta per diagnosi e follow up di pazienti con neoplasia cerebrale. Indicazioni alla TC sono costituite dalle urgenze (emorragia, idrocefalo ostruttivo etc.) oppure dalla ricerca di calcificazioni delle neoplasie oligodendrogliali.

- Lo studio RM in paziente con neoplasia cerebrale dovrebbe comprendere almeno una se-

quenza 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 (Wood J Clin Oncol 1988, Macdonald J Clin Oncol 1990). 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 (Lee Curr Opin Oncol 2000), oppure per la diagnosi differenziale fra tumore e radionecrosi.
- La PET con 18F-deossiglucosio può essere utile in fase diagnostica per la diagnosi differenziale di masse intracraniche prive di enhancement oppure 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, la FDG-PET può essere utile nel differenziare il tumore metabolicamente attivo dal "freddo" tessuto necrotico o cicatriziale (Doyle J Comput Assist Tomogr 1987), per i gliomi a basso grado devono essere impiegati traccianti alternativi (metionina).

Le neoplasie gliali non danno quasi mai localizzazioni extra-assiali, per cui per esse non è applicabile il sistema TNM (Fabi J Clin Cancer Res 2004).

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

NEOPLASIE GLIALI

TABELLA. DISTRIBUZIONE RELATIVA NELL'ADULTO (CLASSIFICAZIONE WHO 2000)

A basso grado	Astrocitoma grado I e II	4%
	Oligodendroglioma	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.

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 aumento del rischio di neurinomi dell’acustico (OR 2.4) e di gliomi (OR 2.0) nell’utilizzo di telefoni cellulari ≥ 10 anni (Hardell Int J Oncol 2008).

Una recente meta-analisi ha dimostrato un aumento del rischio di neurinomi dell’acustico e di gliomi negli utilizzatori a lungo termine (≥ 10 anni) di telefoni cellulari o cordless.

La rilevanza epidemiologica di una 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 dell’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, tri-chilemmomi).

Si stima che circa il 5% delle neoplasie gliali presenti una componente ereditaria. Blumenthal e Cannon-Albright (Blumenthal Neurology 2008) 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.

PREVENZIONE PRIMARIA

Attualmente non esistono indicazioni nella prevenzione primaria dei tumori cerebrali.

PREVENZIONE SECONDARIA

B Raccomandazione di grado B: 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 più precoce della maggior parte dei tumori cerebrali condizioni favorevolmente la sopravvivenza, 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.

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

MARCATORI

Non esistono marcatori circolanti per le neoplasie gliali

FATTORI PROGNOSTICI

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

Nell'ambito del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) è stata elaborata la seguente suddivisione delle neoplasie astrocitarie ad alto grado (astrocitoma anaplastico e glioblastoma) in 6 classi di prognosi in base a età, grado istologico, Karnofsky Performance Status, funzione neurologica, tipo di chirurgia (resezione verso biopsia) e dose di radioterapia erogata (meno o più di 54.4 Gy) (Curran J Natl Cancer Inst 1993).

CLASSIFICAZIONE PROGNOSTICA

Secondo RTOG (Curran J Natl Cancer Inst 1993)

CLASSE	FATTORI PROGNOSTICI	SOPRAVVIVENZA MEDIANA IN MESI
I	Età < 50, Astrocitoma anaplastico, chirurgia non deficit neurologici	 58,6
II	Età ≥ 50, KPS 70-100, Astrocitoma anaplastico, almeno tre mesi fra comparsa dei sintomi e chirurgia	 37,4
III	Età < 50, Astrocitoma anaplastico chirurgia, con deficit neurologici Età < 50, Glioblastoma, KPS 90-100	 17,9
IV	Età < 50, Glioblastoma, KPS < 90 Età ≥ 50, KPS 70-100, Astrocitoma anaplastico, meno di tre mesi fra comparsa dei sintomi e chirurgia Età > 50, Glioblastoma, resezione chirurgica, non deficit neurologici	 11,1
V	Età ≥ 50, KPS 70-100, Glioblastoma, resezione, chirurgica con deficit neurologici oppure solo biopsia seguita da almeno 54.4 Gy Età ≥ 50, KPS < 70, non deficit neurologici	 8,9
VI	Età ≥ 50, KPS 70-100, Glioblastoma, solo biopsia, meno di 54.4 Gy. Età ≥ 50, KPS < 70, deficit neurologici	 4,6

B **Raccomandazione di grado B:** Ampia eterogeneità di pazienti e frequenti bias di selezione riscontrabili nei passati studi di fase II frequentemente impediscono di valutare in modo oggettivo l'efficacia dei singoli trattamenti proposti. I dati di sopravvivenza delle singole classi RTOG costituiscono un valido paragone storico per tutti gli studi non randomizzati (Scott Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998) e questo confronto dovrebbe essere eseguito tutte le volte in cui la numerosità del campione consente di scorporare i dati di sopravvivenza per singola classe.

Recentemente, uno studio condotto da EORTC/NCIC ha confermato la predittività di queste classi prognostiche in 573 pazienti affetti da glioblastoma e trattati nello studio EORTC 26981/22981 (Stupp New Engl J Med 2005). Questa analisi, diversamente dalla precedente, ha analizzato solo pazienti con glioblastoma ed ha incluso tra i parametri valutabili anche la valutazione del Mini-Mental Status (Mirimanoff J Clin Oncol 2006).

CLASSIFICAZIONE PROGNOSTICA

Secondo EORTC/NCIC nei pazienti affetti da GBM trattati con sola radioterapia o temozolomide concomitante ed adiuvante a radioterapia (Mirimanoff J Clin Oncol 2006)

CLASSE	FATTORI PROGNOSTICI	SOPRAVVIVENZA MEDIANA IN MESI (Radioterapia)	SOPRAVVIVENZA MEDIANA IN MESI (Temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia)
III	Età < 50, Glioblastoma, WHO PS 0	15	21
IV	Età < 50, Glioblastoma, WHO PS 1-2 Età ≥ 50, Glioblastoma, Chirurgia totale/parziale, MMSE ≥ 27	13	16
V	Età ≥ 50, Glioblastoma, MMSE < 27, solo biopsia	9	10

TERAPIA CHIRURGICA

L'entità del residuo post-chirurgico correla negativamente con la prognosi (LDP IV) (Wood J Clin Oncol 1988, Lacroix J Neurosurg 2001), anche se viene obiettato che ad avere una resezione non radicale sono le neoplasie che coinvolgono strutture vitali e che quindi hanno già di per sé una prognosi peggiore (Hess J Neuro-oncol 1999). Una recente revisione sistematica della letteratura conferma che l'estensione della chirurgia si associa ad una maggiore aspettanza vita nei pazienti affetti da glioma ad alto e basso grado (Sanai Neurosurgery 2008). Visto che non è eticamente proponibile uno studio che randomizzi i pazienti con neoplasia reseccabile a ricevere o meno una chirurgia radicale, non sarà possibile ottenere livelli di prova superiori.

Ulteriori vantaggi della chirurgia estesa:

- Determina una immediata riduzione della pressione intracranica con rapido miglioramento sintomatologico nei pazienti con ipertensione endocranica.
- Riduce il carico neoplastico migliorando quindi l'ossigenazione del residuo tumorale favorendo la risposta alla radioterapia
- In base al principio di Goldie e Coldman, un minore residuo tumorale rallenta la comparsa

della chemioresistenza e dovrebbe quindi aumentare il beneficio ottenibile con la chemioterapia.

- In assenza di rigenerazione nervosa, la cavità post-chirurgica viene riempita da liquor per cui l'eventuale recidiva crescerà per un po' di tempo senza comprimere tessuti sani, senza compromettere la qualità di vita del paziente. Grazie alle metodiche microchirurgiche, ad una adeguata pianificazione pre-operatoria e al mapping intraoperatorio, è oggi possibile preservare la funzionalità neurologica anche di sedi un tempo considerate critiche.

A

Raccomandazione di grado A: La resezione chirurgica rappresenta cronologicamente la prima opzione terapeutica, e deve essere quanto più possibile estesa in base alla sede della neoplasia ed alle condizioni generali del paziente.

B

Raccomandazione di grado B: La misurazione del residuo post-chirurgico deve essere eseguita in tutti i pazienti mediante una RM (o TC) eseguita senza e con contrasto entro 48-72 ore dall'intervento, in quanto la sua entità rappresenta un importante fattore prognostico e può quindi condizionare il successivo iter terapeutico

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.

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.

RADIOTERAPIA

Il trattamento radioterapico standard dei tumori gliali prevede la erogazione di 59,4/60 Gy in 33/30 frazioni giornaliere da 1,8-2 Gy ciascuna (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. Una recente analisi retrospettiva condotta da RTOG ha valutato l'impatto sulla sopravvivenza di una riduzione nell'attesa dell'inizio della radioterapia < 6 settimane su 2855 pazienti affetti da GBM. Lo studio analizzando intervalli di 2 settimane, 2-3 settimane, 3-4 settimane, >4 settimane, non ha dimostrato nessun peggioramento della sopravvivenza consensuale all'aumento dell'intervallo di tempo, considerato comunque entro le 6 settimane (Blumenthal J Clin Oncol 2009).

Il volume target è costituito dal nodulo di enhancement visualizzato alla RM preoperatoria nelle sequenze T2 pesate più una fascia di 2-3 cm tutt'attorno ad esso, considerata la tendenza infiltrativa di queste neoplasie. La presenza di lesioni multiple bilaterali richiede invece l'estensione del campo all'intero encefalo ma a dosaggio ridotto (45-50 Gy).

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.

Con la sola chirurgia, pochi pazienti con glioma maligno superano i 6 mesi di vita, mentre la radioterapia post-operatoria prolunga in modo significativo la sopravvivenza mediana fino a circa

9-10 mesi per il glioblastoma multiforme e 36 mesi per l'astrocitoma anaplastico (LDP I) (Walker J Neurosurg 1978, Prados J Clin Oncol 1999).

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 (Prados Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001), 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.

Radiochirurgia

Nei pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma multiforme 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 (LDP II) (Souhami Int J Radiation Oncology Biol Phys 2004). 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 radiochirurgia 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 (LDP III) (Tsao Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005).

Radioterapia stereotassica frazionata

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 GBM non ha riportato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai controlli storici. (Cardinale R Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2006) 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. (Tsao Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005).

RADIOSENSIBILIZZANTI, RADIOTERAPIA METABOLICA, RADIOIMMUNOTERAPIA

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.

Tossicità neurologica

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)

CHEMIOTERAPIA

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.

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 non riuscirono a dimostrare un significativo impatto sulla sopravvivenza globale rispetto alla sola radioterapia. Successive meta-analisi hanno invece dimostrato un vantaggio significativo, anche se modesto.

In metanalisi, la chemioterapia adiuvante con nitrosouree conferisce un vantaggio statisticamente significativo di sopravvivenza nei pazienti con glioma maligno già operato e radiotrattato (LDP I). L'incremento assoluto varia dal 5 al 10% a due anni.

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
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

A

Raccomandazione di grado A: Il nuovo 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) (Stupp N Engl J Med 2005).

I pazienti trattati con temozolomide concomitante alla radioterapia e poi con 6 cicli di temozolomide adiuvante hanno ottenuto un miglioramento statisticamente significativo del tempo alla progressione (5 mesi vs 6.9 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%) (Stupp N Engl J Med 2005). Dopo un lungo follow mediano di 45.9 mesi, l'aggiunta di temozolomide alla radioterapia conferma un vantaggio altamente significativo essendo la sopravvivenza a 2-, 3- e 4-anni di 11.2, 4.3 e 3.8% nel braccio della sola radioterapia rispetto a 27.3, 16.7 and 12.9% nel braccio del trattamento concomitante (p<0.0001) (Stupp Lancet Oncol 2009).

In corso di terapia concomitante è raccomandata la profilassi con sulfametoxazolo/trimetoprim o pentamidina.

Nel caso di malattia in atto e responsiva al termine dei 6 cicli, un prolungamento della chemioterapia di mantenimento con temozolomide fino a 12 cicli può essere considerato (Mason Curr Oncol 2008).

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 neuroradiologici di pseudoprogressione (psPD) pressoché indistinguibili dalle reali progressioni di malattia.

I pazienti affetti da GBM e trattati con temozolomide concomitante ed adiuvante a radioterapia possono presentare alla prima RMN di rivalutazione eseguita ad 1 mese dal termine del trattamento concomitante una pseudoprogressione in circa il 22-31% (Brandes J Clin Oncol 2008, Taal Cancer 2008). Tale fenomeno, presumibilmente legato a fenomeni di radionecrosi, è correlato alla metilazione del gene MGMT che codifica per l'enzima O-6-metilguanina-DNA metil-transferasi. Questo enzima è in grado di riparare il danno indotto da alchilanti proteggendo la cellula tumorale. Viceversa si è visto che quando MGMT è inattivato (metilato), la chemioterapia ha un'azione determinante nella sopravvivenza dei pazienti.

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

In uno studio condotto da Brandes e Colleghi (Brandes J Clin Oncol 2009) si pone l'attenzione ad un cambiamento del pattern di recidiva dopo trattamento combinato di radiochemioterapia. Storicamente sappiamo che dopo radioterapia la recidiva di malattia fuori campo di irradiazione avviene in circa il 5% dei pazienti trattati. Dopo trattamento concomitante ed adiuvante invece 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.

Il trattamento con BCNU wafer (Gliadel) nei pazienti affetti da glioma maligno sottoposti alla diagnosi a chirurgia e radioterapia post operatoria 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). Si deve tuttavia notare che questo livello di significatività è raggiunto con una analisi (Cox) di un sottogruppo di pazienti. Nell'analisi dei soli pazienti affetti da Glioblastoma (n=101) la differenza di sopravvivenza non è risultata significativa (Westphal Neuro-Oncol. 2003).

Il trattamento standard nei pazienti affetti da GBM in prima diagnosi con temozolomide concomitante ed 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 II grado e quindi con una prognosi migliore. Il livello di prova > 2 non consente di raccomandare questa opzione terapeutica in alternativa al trattamento con temozolomide concomitante a adiuvante alla radioterapia.

Il glioblastoma può sviluppare resistenza agli alchilanti, farmaci altamente attivi che espletano la loro azione alterando il DNA, determinando apoptosi. Recenti studi hanno dimostrato che a giocare un ruolo chiave nel meccanismo di resistenza è MGMT. I pazienti che presentano la metilazione di tale gene ottengono 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 (Hegi N Engl J Med 2005).

Una analisi genomica su oltre 20.000 geni di pazienti affetti da GBM ha rilevato mutazioni somatiche del gene isocitrato deidrogenasi 1 (IDH1) in una frazione di queste neoplasie (12%), più frequentemente nei pazienti giovani (età media 33 anni) o affetti da GBM secondari, ossia in evoluzione da una pregressa neoplasia a basso grado. Tali mutazioni sono associate ad una prognosi migliore (Parsons Science 2008). Un recente studio (Yan N Engl J Med 2009) ha analizzato la sequenza genica di *IDH1* e *IDH2* in 445 neoplasie cerebrali e 494 neoplasie di altra sede. Sono state identificate mutazioni geniche di *IDH1* in più del 70% dei gliomi di grado II e III e nei glioblastomi secondari. I tumori con mutazioni di *IDH1* e *IDH2* presentano caratteristiche genetiche e cliniche distinte, presentando in genere una prognosi migliore rispetto agli analoghi tumori wild-type per il gene *IDH*.

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 che prevedano l'uso di farmaci alchilanti. Al di fuori degli studi clinici, nella pratica clinica quotidiana lo stato di metilazione del gene MGMT, non è attualmente validato come parametro decisionale nella scelta del percorso diagnostico/terapeutico del paziente (Stupp J Clin Oncol 2007).

TRATTAMENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME NELL'ANZIANO

Il glioblastoma multiforme (GBM) è la neoplasia cerebrale più aggressiva e più frequente, con un'incidenza media di 7-8 casi ogni 100.000 abitanti. Di questi un terzo viene diagnosticato in pazienti >60 anni (Brandes Semin Oncol 2003). Il glioblastoma essendo una malattia rapidamente aggressiva, si accompagna ad un rapido deterioramento dello status neurologico dei pazienti affetti, che determina frequentemente disabilità, perdita dell'autosufficienza e forte riduzione della qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie. Trattare la malattia, ottenendo una risposta obiettiva o anche una stabilizzazione si traduce in un miglioramento del performance status delle capacità neurologiche e dell'autosufficienza dei pazienti trattati. A fronte di queste problematiche, esiste una generale tendenza a sottotrattare o non arruolare in studi clinici i pazienti anziani (Brandes Cancer 2003). 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 (Brandes Tumori 2002). Tale prognosi sembra essere legata ad una diversità nelle caratteristiche genetico-molecolari tra pazienti anziani ed adulti. Attualmente non esistono dati molecolari derivanti da studi prospettici in questo ambito (Brandes Crit Rev Oncol Hematol 2006).

CHIRURGIA

L'intervento deve sempre essere effettuato sulle lesioni aggredibili chirurgicamente anche perché è generalmente seguito da un rapido miglioramento sintomatologico (Whittle Surg Neurol 1991). Fanno eccezione gravi compromissioni del performance status pre-operatorio, ed interventi ad alto rischio di morbidità postoperatoria.

RADIOTERAPIA

La radioterapia a dosaggio standard (60 Gy/30F) insieme alla chirurgia rappresentano il trattamento d'elezione dei pazienti affetti da GBM (Brandes Semin Oncol 2003). Tale considerazione viene dall'analisi di un numero limitato di studi clinici condotti storicamente nei pazienti adulti affetti da GBM, che hanno dimostrato una scarsa prognosi con una sopravvivenza mediana inferiore all'anno. Nel paziente anziano > 70 anni con PS \geq 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, (Keime-Guibert Neuro-Oncology 2005)

A

Raccomandazione di grado A: 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 \geq 70 anni, e PS \geq 70 (Keime-Guibert N Engl J Med 2007).

Uno studio randomizzato condotto su 100 pazienti anziani (\geq 60 anni) affetti da GBM 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 (Roa J Clin Oncol 2004).

A **Raccomandazione di grado A: programmi di radioterapia post-chirurgica a dose piena (60Gy/30 F) o ridotta (45 Gy/15 F) hanno dimostrato un'eguale sopravvivenza in uno studio randomizzato su pazienti ≥ 60 anni (Roa J Clin Oncol 2004).**

TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO CONCOMITANTE

Recentemente il trattamento con temozolomide concomitante ed adiuvante a radioterapia standard (60 Gy/30F) 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 (Stupp, N Engl J Med 2005). Tuttavia questo trattamento, divenuto ormai standard nel trattamento del glioblastoma nell'adulto, deve essere validato per i pazienti anziani con età >70 anni. Un recente studio condotto da Brandes e colleghi (Brandes Cancer 2009) ha analizzato l'impatto del trattamento concomitante su 58 pazienti anziani (≥ 65 anni) affetti da GBM. 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) rispetto alla sola radioterapia. 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. Il trattamento concomitante nei pazienti anziani necessita di essere validato sia per efficacia che per tossicità in studi randomizzati di fase III 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 maneggevole ed utile (Brandes Semin Oncol 2003).

B **Raccomandazione di grado B: In considerazione della sua elevata tollerabilità clinica, la temozolomide è la migliore opzione chemioterapica nei pazienti anziani >70 anni (Brandes Cancer 2003).**

STUDI MOLECOLARI

Tra le variabili prognostiche più importanti nei pazienti affetti da GBM, l'età >60 anni rappresenta uno dei fattori prognostici negativi più importanti. Tuttavia non è ancora chiaro se tale prognosi negativa sia da imputare alla presenza di caratteristiche cliniche legate al paziente anziano o a caratteristiche biologiche tipiche della malattia nel paziente anziano. Si ipotizza che la neoplasia del paziente anziano si presenti con caratteristiche cliniche differenti rispetto all'adulto per la presenza di un differente profilo genetico molecolare. Negli ultimi anni gli studi molecolari in neuro-oncologia hanno identificato l'esistenza di alterazioni biologico-molecolari, quali lo stato di metilazione del promotore del gene MGMT, e la delezione dei cromosomi 1p/19q, in grado di predire l'andamento clinico e la risposta alle terapie somministrate (van den Bent Cancer 2003; Hegi, N Engl J Med 2005). Identificare le variabili biologico/molecolari che distinguono l'andamento clinico della malattia nel paziente anziano rispetto al paziente adulto, potrà permettere l'identificazione di trattamenti mirati, che siano non solo adatti alle caratteristiche cliniche del paziente anziano ma anche alle caratteristiche biologiche della malattia e dunque per definizione più specifici, più efficaci e meno tossici.

ASTROCITOMA ANAPLASTICO

ISTOLOGIA	INCREMENTO DI SOPRAVVIVENZA A 2 ANNI	TIPOLOGIA DI STUDIO	AUTORI
AA	dal 12 al 21%	Studio randomizzato su 55 pazienti	Hildebrand Neurology 1994
AA	dal 31 al 37%	Meta-analisi su dati individuali di pazienti arruolati in 12 studi randomizzati	Stewart Lancet 2002

Non esistono studi randomizzati con potere statistico adeguato su pazienti affetti da astrocitoma anaplastico che abbiano dimostrato un vantaggio della chemioterapia con nitrosouree adiuvanti o concomitanti alla radioterapia. Lo studio NOA-04, recentemente pubblicato sotto forma di abstract, ha randomizzato 318 pazienti affetti da glioma anaplastico a ricevere: 1) trattamento con radioterapia; 2) PCV; 3) Temozolomide. Lo studio non ha evidenziato differenze significative in termini di time to treatment failure (TTF) tra i 3 gruppi (Wick ASCO Proceedings 2008).

TRATTAMENTO ALLA RECIDIVA DEI GLIOMI AD ALTO GRADO

Una recente analisi, eseguita su 333 pazienti affetti da glioma ad alto grado in recidiva trattati in 10 studi prospettici di fase I e II, ha identificato i seguenti fattori prognostici correlati alla sopravvivenza: istologia tipo GBM (rischio relativo [RR] = 2.01), aumento di 10-anni nell'età (RR = 1.23), KPS < 80 (RR = 1.54), e utilizzo di corticosteroidi (RR = 1.49) (Carson J Clin Oncol 2007). Nello stesso studio in base a questi fattori prognostici è stata elaborata la seguente suddivisione in 7 classi prognostiche:

CLASSE PROGNOSTICA	CARATTERISTICHE CLINICHE	MEDIANA DI SOPRAVVIVENZA
Classe I	Istologia non GBM KPS 80-100 Sede frontale	25.7 mesi
Classe II	Istologia non GBM KPS 80-100 Sede non frontale	17.1 mesi
Classe III	Istologia non GBM KPS 60-70	3.8 mesi
Classe IV	Istologia GBM Età < 50 KPS 90-100	10.4 mesi
Classe V	Istologia GBM Età < 50 KPS 60-80	5.6 mesi
Classe VI	Istologia GBM Età ≥ 50 Non uso di steroidi	6.4 mesi
Classe VII	Istologia GBM Età ≥ 50 Uso di steroidi	4.9 mesi

Alla comparsa di recidiva/progressione di malattia dopo chirurgia e radioterapia esclusiva le principali opzioni chemioterapiche sono:

- Fotemustina 75 mg/m² giorni 1,8,15 (fase di induzione) seguiti dopo 5 settimane da 100 mg/m² ogni 3 settimane (mantenimento) (Brandes Cancer Chemot & Pharmacol 2009).
- BCNU in monochemioterapia (60–80 mg/m² per 3 giorni ogni 6-8 settimane) (Brandes Neurology 2004).
- PCV (CCNU 110 mg/m² al giorno 1, Procarbazina 60 mg/m²/die dal giorno 7 al giorno 21, Vincristina 1.4 mg/m² i giorni 7 e 29, ogni 42 giorni)
- Temozolomide 150-200 mg/m² per 5 giorni ogni 4 settimane.
- Arruolamento in trials sperimentali
 - Nuovi chemioterapici
 - Farmaci specifici per nuovi targets molecolari

L'associazione di CPT-11 e Bevacizumab (anticorpo monoclonale diretto contro VEGF) ha dimostrato recentemente risultati promettenti in uno studio di fase II nei pazienti con GBM in recidiva ottenendo un PFS-6 del 46%, una sopravvivenza (OS) a 6 mesi del 77% (95% CI, 64% to 92%), ed un response rate (RR) del 57% (Vredenburgh J Clin Oncol 2007). Questi risultati sono stati confermati anche da uno studio di fase II pubblicato solo in forma di abstract all'ASCO 2008 (Cloughesy ASCO 2008) che ha randomizzato 167 pazienti affetti da GBM in recidiva a Bevacizumab o Bevacizumab + CPT-11 ottenendo un RR rispettivamente di 20% e 32.9%, un PFS-6 di 35% e 50% ed un OS mediana di 9.7 e 8.9 mesi. Ulteriori informazioni relative all'utilizzo di bevacizumab come agente singolo per pazienti affetti da recidiva di glioblastoma provengono da uno studio di fase II promosso da NCI (Kreisl J Clin Oncol 2008). In questo studio tale trattamento ha mostrato un RR del 35%, un PFS-6 del 29% ed un OS mediano di 7.5 mesi. In base ai risultati in termini di RR ottenuti in questo studio e a quelli ottenuti nello studio di Cloughesy nel braccio contenente solo bevacizumab la Food and Drug Administration ha concesso la approvazione accelerata per bevacizumab come agente singolo nelle recidive di glioblastoma.

Alla comparsa di recidiva o progressione dopo chemioterapia adiuvante, il trattamento chemioterapico di II linea va scelto in base al tipo di risposta ottenuto, alla tossicità, ed al tempo intercorso dal termine della chemioterapia adiuvante.

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

- Nessuno studio ha dimostrato un vantaggio della polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia
- Non è stabilita una durata ottimale del trattamento in pazienti responsivi o stabili durante chemioterapia.
- Le nitrosouree appaiono essere i farmaci più attivi prima dell'avvento della temozolomide (Huncharek Anticancer Res 1998).
- La temozolomide ha dimostrato significativa efficacia abbinata ad una ottima tollerabilità clinica anche in pazienti anziani; in uno studio randomizzato di fase II, essa ha ottenuto risultati migliori rispetto alla procarbazina (Yung Br J Cancer 2000) in termini di PFS-6 mesi, però non esistono confronti diretti randomizzati con le nitrosouree o con schemi contenenti nitrosouree.

Non è mai stato dimostrato che una maggiore intensità di dose consenta di prolungare il tempo alla progressione né la sopravvivenza globale (LDP V), così come vari tentativi di chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali non hanno dato risultati significativi (Brandes Cancer Investigation 2001).

A

Raccomandazione di grado A: Nei pazienti con glioma non è indicato l'utilizzo profilattico di fattori di crescita durante la chemioterapia allo scopo di mantenere una adeguata intensità di dose. Posticipazioni di trattamento e/o riduzioni di dose devono essere impiegate in modo da ridurre la tossicità ematologica o extra-ematologica entro limiti di sicurezza.

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.

REINTERVENTO

Alla recidiva dopo trattamenti primari (chirurgia, radioterapia con o senza chemioterapia) il re-intervento rappresenta una delle possibilità terapeutiche, ma è gravato in genere da maggiore morbilità in relazione ai trattamenti precedenti ed alla maggiore estensione della neoplasia.

Principali indicazioni al re-intervento (predittive di maggiore sopravvivenza e qualità di vita) sono età ≤ 70 anni, PS >70 , istologia non-glioblastoma, intervallo dal primo intervento maggiore di 6 mesi, e assenza di deficit neurologici invalidanti (LDP III, Brandes Am J Clin Oncol 1999).

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

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 (Macdonald J Clin Oncol 1990).

- **Remissione Completa (RC):** scomparsa della captazione del mezzo di contrasto da parte del tumore su scansioni TC o RMN consecutive eseguite a distanza di almeno 4 settimane, 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.
- **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.
- **Malattia Stabile (SD):** tutte le altre situazioni evidenziate alla TAC/RMN eseguita almeno 2 mesi dopo l'inizio del trattamento.

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 la progressione di malattia è definibile in modo univoco, mentre 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 (Wong J Clin Oncol 1999).

In seguito al riscontro di quadri neuroradiologici particolarmente complessi, quali le pseudo-progressioni 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, tuttora in corso di valutazione (Chang Educational ASCO 2009, Van den Bent J Clin Oncol 2009). 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.

FOLLOW UP DOPO TERAPIA PRIMARIA

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.

C **Raccomandazione di grado C:** Pazienti sottoposti a terapia primaria potrebbero essere sottoposti a controlli di follow-up trimestrali 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.

TERAPIA DI SUPPORTO

Copertura antiepilettica: 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 (Maschio J Neuroncol 2006, Maschio Funct Neurol 2006).

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 (LDP III) (Glantz Neurology 2000 [Linee Guida dell'Associazione Americana dei Neurologi], Holland Neurol Clin 2001, Wen Curr Opin Oncol 2002). Inoltre, il trattamento prolungato con farmaci anticomiziali può provocare deficit cognitivi (Klein Lancet 2002; 360: 1361-1368)

Profilassi anti-trombotica: E' noto che i pazienti con tumore cerebrale hanno un rischio assoluto superiore al 20% di sviluppare episodi tromboembolici, 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. (LDP III) (Iorio Arch Intern Med 2000).

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 (LDP IV) (Levin Neurology 1993).

B **Raccomandazione di grado B:** 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, preferibilmente 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.

GLIOMI A BASSO GRADO

Rappresentano meno del 10% di tutti i gliomi nell'adulto, e, salvo i rarissimi astrocitomi pilocitici, rientrano tutti nel II grado della classificazione WHO. Le forme astrocitarie diffuse fibrillari, protoplasmatiche o gemistocitiche (10-20% di sopravvivenza a 10 anni) hanno una prognosi peg-

giore rispetto allo xantastrocitoma pleomorfo (70%) ed alle forme oligodendrogliali pure (59%) o miste (32%) (WHO 2000, Pignatti J Clin Oncol 2002). L'evoluzione in senso anaplastico è un evento molto frequente, anche se con tempi variabili in relazione all'età del paziente (precoce oltre i 40 anni) e all'istologia (più rapida nelle forme astrocitarie gemistocitiche).

Generalmente i gliomi a basso grado si manifestano con crisi epilettiche o con sfumati deficit neurologici di lunga durata. Le sequenze RM T2-pesate o FLAIR consentono di definire meglio l'estensione della neoplasia rispetto alle sequenze T1-pesate; la lesione appare generalmente isointensa rispetto al parenchima cerebrale e priva di enhancement.

Il trattamento rimane a tutt'oggi controverso, in relazione alla scelta e al timing migliore delle singole opzioni terapeutiche.

Età < 40 anni, dimensioni < 6 cm, assenza di deficit neurologici con PS > 70, non superamento della linea mediana, assenza di enhancement e presenza di componente oligodendrogliale, delezione 1p, rappresentano i principali fattori prognostici favorevoli nei gliomi a basso grado (LDP V) (Shaw J Clin Oncol 2002, Pignatti J Clin Oncol 2002, Hoang-Xuan J Clin Onc 2004).

Chirurgia: Indicazioni abbastanza codificate sono rappresentate da ipertensione endocranica sintomatica e/o manifestazioni epilettiche resistenti alla terapia medica. La maggior parte degli autori concorda per l'intervento anche in pazienti asintomatici portatori di lesioni facilmente aggredibili, anche se non è dimostrato che una chirurgia precoce migliori la sopravvivenza o la qualità di vita. Una diagnosi istologica con biopsia stereotassica è comunque opportuna nelle lesioni non aggredibili con chirurgia estesa.

Radioterapia: Generalmente indicata in pazienti sintomatici nonostante adeguata terapia medica e/o precedente intervento. Il rischio di sequele tardive va tenuto in considerazione nei pazienti a prognosi più favorevole, nonostante normali funzioni cognitive siano state registrate in pazienti irradiati per gliomi a basso grado (Klein Lancet 2002). Dosi ed estensione dei campi di trattamento possono influenzare in modo rilevante la probabilità di comparsa di danni cognitivi.

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 (LDP II) (Karim Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002). Tale dato è stato confermato anche da un recente update dello studio (van den Bent Lancet 2006)
I confronti randomizzati di 50.4 Gy vs 64.8 Gy (Shaw J Clin Oncol 2002) e 45 Gy vs 59.4 (Karim Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996) non hanno dimostrato significativi vantaggi di sopravvivenza a dosi superiori, con maggiore incidenza di radionecrosi (LDP II)

La radioterapia lesionale con 45-54 Gy può essere eseguita al momento della diagnosi nei pazienti sintomatici, con crisi epilettiche non controllate, con presa di contrasto alla RMN cerebrale, con lesioni di estese dimensioni, con età superiore ai 40 anni (Pignatti J Clin Oncol 2002). Negli altri pazienti il trattamento può essere ritardato al momento della comparsa dei sintomi o alla progressione radiologica.

Chemioterapia

La chemiosensibilità degli astrocitomi a basso grado è stata a lungo considerata scarsa in relazione alla rarità delle risposte radiologicamente misurabili. In realtà, come in tutte le neoplasie a bassa frazione di crescita, l'ottenimento di riduzioni volumetriche oggettive è difficilmente misurabile con trattamenti citotossici convenzionali, mentre la stabilizzazione tumorale e il controllo dei sintomi rappresentano gli obiettivi clinici rilevanti. 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 e dell' OS a due anni rispetto alla sola radioterapia nei pazienti con glioma a basso grado (Shaw ASCO Proceedings 2008). Ulteriori studi, comprensivi di valutazione molecolare sono in corso. Lo studio pubblicato solo come abstract, e la necessità di una conferma dei dati con un follow-up più lungo e di ulteriori studi di conferma, indicano che la chemioterapia adiuvante nei bassi gradi non rappresenta al momento attuale lo standard terapeutico.

E' attualmente in corso uno studio EORTC che confronterà nei gliomi a basso gradi, sintomatici, età > 40 anni, la radioterapia verso temozolomide con schedula 21 giorni ogni 28.

B **Raccomandazione di grado B: Pazienti con astrocitomi diffusi recidivati, con comparsa di enhancement o ancora sintomatici dopo radioterapia possono trarre beneficio da un trattamento chemioterapico con nitrosouree (Buckner J Clin Oncol 2003) o temozolomide (Quinn J Clin Oncol 2003, Hoang-Xuan J Clin Onc 2004, Brada Ann Oncol 2003). 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. Le esperienze con la temozolomide sono ancora limitate, però l'ottimale profilo di tollerabilità che consente lunghi periodi di trattamento in assenza di mielotossicità cumulativa la rendono una possibile opzione; ulteriori studi sono in corso.

A **Raccomandazione di grado A: 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. Nella pratica clinica però, salvo lesioni operabili in modo radicale, raramente viene ottenuta una conferma istologica del grado reale della neoplasia alla recidiva.**

B **Raccomandazione di grado B: Nel sospetto di evoluzione in senso anaplastico, la quantificazione dell'indice metabolico secondo il metodo di Di Chiro mediante PET con FDG o Metionina (ove disponibile) 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.**

NEOPLASIE OLIGODENDROGLIALI

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 ad 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 (WHO classification 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.

B **Raccomandazione di grado B: In tutte le neoplasie gliali va ricercata l'eventuale presenza di una componente oligodendrogliale, poiché ciò correla con prognosi più favorevole e maggiore chemiosensibilità.**

Esiste una correlazione significativa fra perdita di eterozigosi (LOH) del cromosoma 1p e 19q e sensibilità al trattamento e sopravvivenza globale degli oligodendrogliomi (LDP IV) (Cairncross J Natl Cancer Inst 1998).

Il trattamento standard è rappresentato dalla chirurgia. Nelle forme a basso grado le opzioni terapeutiche post-chirurgiche sono radioterapia, o follow up.

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 (Karim Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002).

Nelle forme ad alto grado la chirurgia deve essere seguita da radioterapia. Le tecniche di radioterapia sono simili a quelle definite per i gliomi, con dosi di 45-54 Gy per le forme a basso grado e con dosi di 60 Gy per oligodendroglioma e oligoastrocitoma anaplastici. 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 (RC) del 17-38% e di risposte parziali (RP) del 38-46% (Cairncross J Clin Oncol 1994, van den Bent Neurology 1998, Brandes Cancer 2004). Dalle casistiche miste si evince che i tassi di risposta sono superiori nelle forme anaplastiche rispetto ai bassi gradi.

Nell'oligodendroglioma ed oligoastrocitoma anaplastico, l'utilizzo della chemioterapia adiuvante con PCV post-radioterapia determina un aumento significativo del progression-free survival (PFS) (24 mesi vs 13 mesi) rispetto alla sola radioterapia, senza un significativo aumento nella sopravvivenza (van den Bent J Clin Oncol 2006).

Nell'oligodendroglioma ed oligoastrocitoma anaplastico, l'utilizzo della chemioterapia con PCV pre-radioterapia non determina un aumento significativo della sopravvivenza ma può prolungare il progression free survival (PFS) rispetto alla sola radioterapia e con PCV alla progressione (Cairncross J Clin Oncol 2006).

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 (van den Bent J Clin Oncol 2003).

In pazienti recidivati o in progressione dopo PCV, la temozolomide ha ottenuto una percentuale di risposte sovrapponibile al PCV ma con minore tossicità. (Brandes Cancer 2004, van den Bent Neurology 2001, van den Bent Ann Oncol 2003, Chinot J Clin Oncol 2001).

Pazienti in progressione sia a PCV che temozolomide possono ottenere stabilizzazioni anche di lunga durata con carboplatino e VM26 (Brandes Ann Oncol 2003).

La perdita di eterozigosi a livello 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 alle nitrosouree ($\geq 50\%$ di risposte complete radiologiche vs $\leq 10\%$), ed ha un valore prognostico (sopravvivenza mediana: 10 vs 2 anni) (LDP IV) (Cairncross et al J Natl Cancer Inst 1998). Analogamente la perdita di eterozigosi a livello di 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 (Brandes J Clin Oncol 2006).

A **Raccomandazione di grado A: In tutti i tumori a componente oligodendrogliale sia a basso sia ad alto grado andrebbe eseguita la ricerca della perdita di eterozigosi 1p e 19q.**

L'anticipazione della chemioterapia rispetto alla radioterapia nelle forme con delezione 1p è un'alternativa meritevole di sperimentazione ed è attualmente in corso uno studio dell'EORTC.

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.

Secondo la classificazione WHO si distinguono in:

Ependimomi di grado I	mixopapillare (di pertinenza della regione cono-cauda-filum terminale) subependimoma (forma intraventricolare, a lenta crescita con prognosi favorevole)
Ependimomi di grado II	Variante cellulare a cellule chiare papillare tanicitica
Ependimomi anaplastici (grado III)	
Ependimoblastomi	sono tumori primitivi neuroectodermici (PNET), devono essere distinti dagli ependimomi anaplastici e non sono qui trattati

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'asportazione chirurgica più radicale possibile è il trattamento standard e deve essere perseguita purché non comprometta la funzione neurologica.

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 può individuare la presenza di tumore residuo che, in casi selezionati, potrebbe essere sottoposto ad un immediato reintervento.

Esiste un consenso generale sull'indicazione alla RT postoperatoria per la maggioranza dei pazienti in quanto la causa principale di fallimento terapeutico è la recidiva locale. Il volume di irradiazione deve essere definito con tecniche che consentono il massimo rispetto del tessuto circostante e limitato al letto tumorale pre-chirurgico con un margine di 2 cm. L'estensione del campo di trattamento al midollo spinale 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 la dose al chiasma ed alle vie ottiche a 50.4 Gy ove il trattamento le possa coinvolgere. (LDP V) (Reni Expert Rev Anticancer Treat 2002, Reni Cancer 2004).

La dilazione della RT 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.

Il ruolo della chemioterapia postoperatoria è stato valutato solo nei bambini senza evidenza di beneficio e pertanto non esiste attualmente indicazione al suo uso come terapia adiuvante. Le opzioni possibili per il trattamento di salvataggio comprendono il re-intervento, la re-irradiazione e la chemioterapia con schemi contenenti cisplatino o nitrosouree (Brandes Cancer 2005). La chemioterapia ad alte dosi non ha ottenuto vantaggi ed ha provocato il 33% di morti tossiche.

NEOPLASIE DELLA PINEALE

La maggior parte delle neoplasie che insorgono nella regione pineale sono prevalentemente neoplasie a cellule germinali (50%), gliomi e gangliocitomi (25%), mentre le forme pineali propriamente dette (15%) sono molto rare nell'adulto, insorgono nelle II o III decade, e vengono comunemente suddivise in pinealocitomi (grado II, non diffondono nel liquor, sopravvivenza a 5 anni \geq 85%), pinealoblastomi (grado IV, frequente disseminazione liquorale, sopravvivenza a 5 anni $<$ 60%) e neoplasie pineali a cellule intermedie (Schild Cancer 1993).

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 pronostici.

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 sull'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) (LDP V) (Fauchon Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000). La scarsità delle casistiche pubblicate non consente di stabilire la migliore sequenza di trattamento. Le neoplasie germinali pineali possono essere associate ad una seconda neoplasia soprasellare (tumori multipli della linea mediana). L'irradiazione cranio-spinale è indicata anche in questi casi, nelle neoplasie germinali seminomatose e 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 (Aoyama H J Clin Oncol 2002). Nelle neoplasie germinali non seminomatose è indicato, ove possibile, il *debulking* chirurgico seguito da chemioterapia e da radioterapia locale.

MEDULLOBLASTOMA DELL'ADULTO

E' raramente riscontrato nell'età adulta, 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 48-72 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 (Chang Radiology 1969):

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, o presenza di metastasi (M1-M2-M3-M4) o residuo post-chirurgico (perlomeno nel bambino)
- 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 (Fernandez Teijero J Clin Oncol 2004, Gajjar J Clin Oncol 2004, Fisher J Clin Oncol 2004, Packer Pediatr Neurosurg 2003, Brandes Crit Rev Oncol Hematol 2004).

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? Rabdoide	Differenziato? Grandi cellule? Ependimoblastoma?
Biologia	>TRKc > Indice Apoptotico < ERBB2	LOH 17 p? < Indice Apoptotico? >Indice Mitotico?	< TRKc LOH 17p più MYCC amplif? < Ind. Apoptotico? > ERBB2

In mancanza di studi prospettici e randomizzati, il trattamento del medulloblastoma dell'adulto si basa essenzialmente sull'esperienza pediatrica e su piccoli studi retrospettivi (LDP IV e V).

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) (Carie Cancer 1994, Frost Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995, Prados Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995, Brandes Cancer Treat Rev 1999, Brandes Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003, Brandes Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009).

Si deve segnalare che nel bambino, per la prima volta uno studio di fase III (Taylor J Clin Oncol 2004) 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. Non si sa se questi dati possano essere generalizzati all'adulto.

A

Raccomandazione di grado A: Pazienti trattati con radio e/o chemioterapia per medulloblastoma richiedono un lungo follow-up poiché possono successivamente sviluppare deficit ormonali e/o seconde neoplasie (se esposti a nitrosouree, alchilanti o etoposide). 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 (Strazzer, J Child Neurol 2006).

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%), mentre localizzazioni sistemiche compaiono solo in fase avanzata. Radiologicamente si presenta come una lesione nodulare, singola o multipla, ad intenso enhancement e senza centro necrotico o cistico (tipico del glioblastoma).

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 κ/λ o riarrangiamento dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline).

A

Raccomandazione di grado A: 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 stadiazione comprende RM cranio-spinale, esame citologico ed immunofenotipico del liquor, ricerca della infezione da HIV ed EBV, visita oculistica con ecografia oculare 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 ed 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 (Reni Ann Oncol 1997).

Trattamento

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. Il linfoma cerebrale è molto sensibile sia alla radioterapia sia alla chemioterapia, e principalmente al Metotrexate che, a dosi endovenose superiori a 3 gr/m², raggiunge nel tessuto cerebrale e nel liquor concentrazioni terapeutiche. Sulla base dell'unico studio randomizzato finora concluso nei PCNSL (Ferrerri Lancet 2009) la combinazione di Metotrexate ad alte dosi e citarabina ad alte dosi può essere considerata uno standard terapeutico nei pazienti con età inferiore a 75 anni ed adeguata funzionalità epato-renale (LDP II FDR B). Il trattamento radioterapico esclusivo (50 Gy, *whole brain*) ha ottenuto in uno studio recente un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 30% (Shibamoto Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005) e può essere considerato nei pazienti per i quali il trattamento con Metotrexate ad alte dosi non è proponibile.

La chemioterapia è oggi il migliore trattamento iniziale, e deve contenere alte dosi di Metotrexate ($\geq 3,5$ gr/m²) associato a Citarabina (2 gr/m² 2 volte al giorno nei giorni 2 e 3), seguita da radioterapia panencefalica 30-40 Gy con o senza ulteriore boost di 10 Gy sulla lesione iniziale. (LDP II) (Ferrerri Lancet 2009). 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 (LDP V) (Guha-Thakurta J Neurooncol 1999, McAllister Neurosurgery 2000). 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 (LDP IV) (Reni Br J Cancer 1999; Reni Eur J Cancer 2004; Reni Br J Cancer 2007).

A Raccomandazione di grado A: In pazienti precedentemente irradiati non bisogna mai somministrare Metotrexate ad alte dosi 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 di alchilanti con autotrapianto di cellule staminali potrebbe essere proposta a pazienti recidivati o refrattari dopo trattamenti con Metotrexate con o senza radioterapia 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 (Sous-sain J Clin Oncol 2001). 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.

Uno studio retrospettivo, successivamente confermato da uno studio prospettico, ha permesso di identificare età (≤ 60 anni vs > 60 anni), PS ECOG (0-1 vs 2-4), livello sierico di LDH (normale verso elevato), sede delle lesioni (assenza di lesioni profonde verso coinvolgimento delle regioni encefaliche profonde) e proteinorachia (normale verso elevata) come fattori prognostici indipendenti. Attribuendo un punteggio di 0 se la variabile è favorevole o di 1 se la variabile è sfavo-

revole è possibile definire un punteggio prognostico che permette di individuare 3 classi prognostiche distinte (punteggio 0-1: basso rischio; punteggio 2-3: rischio intermedio; punteggio 4-5: rischio elevato). (Ferrerri JCO 2003; Ferreri Neurology 2006).

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 sovrasellare. Iperensione 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.

Istologia germinomatosa 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%) (LDP V) (Buckner J Clin Oncol 1999, Sawamura J Neurosurg 1998, Brandes Cancer Treat Rev 2000). Le neoplasie non-germinomatose 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.

A

Raccomandazione di grado A: Pazienti trattati con radio e/o chemioterapia per neoplasie a cellule germinali richiedono un lungo follow-up poiché possono successivamente sviluppare deficit ormonali e/o seconde neoplasie (etoposide). L'elevata incidenza di sterilità e l'elevata aspettanza di vita impongono di proporre la criopreservazione dei gameti (Brandes J Neuro-oncol 2000).

METASTASI CEREBRALI

E' noto che lo sviluppo delle metastasi cerebrali è frequente nelle fasi avanzate di molti tumori solidi, ed in genere compromette in modo rilevante la qualità di vita dei pazienti. Le forme che più frequentemente metastatizzano all'encefalo sono i tumori primitivi di polmone, mammella, testicolo, rene, tiroide e il melanoma.

In relazione alla diversa radio e chemiosensibilità dei vari istotipi ed alla diversa storia clinica di ciascun paziente (stato della malattia sistemica, precedenti trattamenti, speranza di vita, intervallo libero da malattia), il trattamento delle metastasi cerebrali deve essere sempre personalizzato al singolo paziente (Tosoni Crit Rev Oncol Hematol. 2004).

A **Raccomandazione di grado A: 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 steroidi viene modulato in base alla risposta al trattamento ed alle condizioni del paziente.**

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 (LDP I) (Glantz Neurology 2000)

Esistono diverse classificazioni prognostiche per le metastasi cerebrali. La più conosciuta è la classificazione RTOG che suddivide i pazienti in 3 classi prognostiche (Gaspar Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000):

Classe prognostica	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

Recentemente è stato sviluppato un nuovo indice prognostico il Graded Prognostic Assessment (GPA), che prevede di sommare i punteggi (0; 0,5 e 1) relativi a 4 variabili (età, PS, presenza di metastasi extracerebrali e numero di metastasi cerebrali) (Sperduto PW Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008).

VARIABILE	PUNTEGGIO		
	0	0,5	1
età	> 60	50-59	< 50
PS	< 70	70-80	90-100
N° di metastasi cerebrali	> 3	2-3	1
Metastasi extracerebrali	presenti		assenti

La sopravvivenza mediana è di 2,6 mesi per i pazienti con punteggio 0-1, di 3,8 mesi per quelli con punteggio 1,5-2,5, di 6,9 mesi per quelli con punteggio 3 e di 11 mesi per quelli con punteggio 3,5-4.

Metastasi singola: La chirurgia è l'opzione di scelta in caso di metastasi singola in paziente con malattia sistemica controllata, e prolunga la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia da 4 a 10 mesi (LDP I) (Patchel N Engl J Med 1990, Vecht Ann Neurol 1993), anche se solo il 10% dei pazienti hanno metastasi singole, di cui solo il 50% sono operabili radicalmente. Uno studio randomizzato ha dimostrato come l'aggiunta della radiocirurgia stereotassica alla radioterapia panencefalica aumenta la sopravvivenza dei pazienti con metastasi singola non resecabile alla diagnosi (LDP II) (Andrews Lancet 2004). La radioterapia panencefalica (WBRT), 30-40 Gy in 2-3 settimane, dopo resezione chirur-

gica riduce le recidive intracraniche, mantenendo una migliore funzionalità neurologica, ma non modifica la sopravvivenza (LDP II) (Patchel JAMA 1998). 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. (Gerosa Curr Opin Oncol 2003). Anche se finora non sono stati disegnati studi clinici in grado di stabilire se la radiochirurgia possa sostituire la chirurgia nel trattamento della metastasi cerebrale singola (Metha Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005).

Metastasi multiple: Non esistono studi randomizzati riguardo all'impiego della chirurgia sulle metastasi multiple, anche se può essere proposta per pazienti selezionati. La radioterapia panencefalica (30-40 Gy in 2-3 settimane) rappresenta il trattamento standard, in grado di prolungare la sopravvivenza mediana da 3 a 6 mesi. Non è dimostrato che dosi superiori aumentino la sopravvivenza. In pazienti selezionati con metastasi cerebrali multiple (fino ad 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 (LDP I) (Andrews Lancet 2004, Metha Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005). Studi retrospettivi hanno mostrato che più della metà dei pazienti trattati con WBRT decedono per progressione sistemica piuttosto che per la presenza delle metastasi cerebrali.

Radiochirurgia e Radioterapia: Il trattamento con sola radiochirurgia in pazienti selezionati con nuova diagnosi di metastasi cerebrali non altera la sopravvivenza rispetto al trattamento con radioterapia panencefalica (LDP I-III). Tuttavia, l'omissione della radioterapia panencefalica riduce il controllo della malattia intracranica (LDP I-III). La differenza in termini di capacità neurocognitive e di qualità di vita dopo trattamento con sola radiochirurgia o radioterapia panencefalica (con o senza radiochirurgia) 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 clinical benefit/risks legato all'utilizzo della radiochirurgia alla progressione o recidiva delle metastasi cerebrali è correlato ad un'evidenza insufficiente (Metha Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005). 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 (Metha Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005).

Chemioterapia: 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. Nei pazienti non operabili, la chemioterapia sistemica può ottenere significative risposte anche sulle localizzazioni cerebrali ma un consolidamento con WBRT è sempre consigliato (LDP II) (Postmus J Clin Oncol 2000, Franciosi Cancer 1999).

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 in associazione alla radioterapia, pur in assenza di un dimostrato beneficio in termini di sopravvivenza (LDP V) (Korfel Front Radiat Ther Oncol 1999).

L'utilizzo di temozolomide concomitante alla radioterapia ha dimostrato in due studi randomizzati un aumento del controllo locale di malattia (Antonadou J Clin Oncol 2002, Verger Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005) senza aver dimostrato alcun impatto sull'andamento della malattia sistemica né sulla sopravvivenza globale. Il suo utilizzo può essere pertanto considerato nei pazienti con fattori prognostici favorevoli in assenza di malattia sistemica in progressione, con particolare riguardo alla tossicità ematologica e non.

La radioterapia pan encefalica 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% (Aupérin A N Engl J Med 1999). Un recente studio randomizzato ha dimostrato che aumentare le dosi di radioterapia da 25 a 36 Gy non migliora il controllo ed aumenta la mortalità (Le Pécoux C Lancet Oncol 2009).

A

Raccomandazione di grado A: I pazienti affetti da microcitoma polmonare in remissione completa dopo chemioterapia devono essere profilatticamente trattati con radioterapia panencefalica alla dose di 25 Gy, allo scopo di ridurre il rischio di comparsa di metastasi cerebrali.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for Primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 18: 3144-3150, 2000.
2. Aldape K, Simmons ML, Davis RL et al. Discrepancies in diagnoses of neuroepithelial neoplasms. *Cancer* 88: 2342-2349, 2000.
3. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radio-surgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665-1672, 2004.
4. 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.
5. Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, Miyasaka K, Sawamura Y. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* 20: 857-65, 2002.
6. Blumenthal DT, Cannon-Albright LA. Familiality in brain tumors. *Neurology* 71(13):1015-20, 2008.
7. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, et al. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. *J Clin Oncol* 27(5):733-9, 2009.
8. 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.
9. 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.
10. Brandes AA, Palmisano V, Monfardini S. Medulloblastoma in adults: clinical characteristics and treatment. *Cancer Treat Rev* 25: 3-12, 1999.
11. 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.
12. Brandes AA Pasetto LM, Monfardini S. The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev* 26: 233-242, 2000.
13. Brandes AA, Palmisano V, Pasetto LM et al. High-dose chemotherapy with bone marrow rescue for high-grade gliomas in adults. *Cancer Invest* 19: 41-48, 2001.
14. Brandes AA, Vastola F, Basso U et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 97: 657-662, 2003.
15. 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.
16. 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.
17. Brandes AA, Paris MK. Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 50: 121-128, 2004.
18. Brandes AA, Tosoni A, Amista P et al. How effective is the activity of BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A Phase II trial. *Neurology* 63: 1281-1284, 2004.
19. 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.
20. Brandes AA, Cavallo G, Reni M et al. A multicenter retrospective study of chemotherapy for recurrent intracranial ependymal tumors in adults by the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer* 104: 143-148, 2005.
21. 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* Sep 5, 2006.
22. Brandes AA. State of the art treatment of high grade brain tumors. *Semin Oncol* 30(6 Suppl 19):4-9, 2003.
23. Brandes AA, Compostella A, Blatt V, et al. Glioblastoma in the elderly: current and future trends. *Crit Rev*

- Oncol Hematol 60(3): 256-66, 2006.
24. Brandes AA, Monfardini S. The treatment of elderly patients with high-grade gliomas. *Semin Oncol* 30(6 Suppl 19): 58-62, 2003.
 25. Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. Temozolomide in glioblastoma multiforme of the elderly. *Tumori* 88(1 Suppl 1): S69-70, 2002.
 26. 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*. 2008 May 1;26(13):2192-7.
 27. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, et al. A phase II multicentric trial of fotemustine (ftm) in patients (pts) with recurrent/progressive glioblastoma after radiotherapy plus concomitant and/or adjuvant temozolomide: a GICNO (Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia) study. *Cancer Chemother Pharmacol* Jan 24, 2009..
 28. 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.
 29. 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* Jun 9, 2009.
 30. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. Adult neuroectodermal tumors of posterior fossa (medulloblastoma) and of supratentorial sites (stPNET). *Crit Rev Oncol Hematol* Mar 18, 2009.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Cardinale R, 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* 65:1422-8, 2006.
 37. 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.
 38. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. 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.
 39. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* Aug 31, 2006.
 40. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 93: 1351-1359, 1969.
 41. 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.
 42. Cloughesy TF, Prados MD, Wen PY, et al. A phase II, randomized, non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6-month progression free survival (PFS6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 26:abstr 2010b, 2008.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Fabi A, Vidiri A, Carapella C, et al. Bone metastasis from glioblastoma multiforme without central nervous system relapse: a case report. *Anticancer Res* 24:2563-5, 2004.
 46. Fauchon F, Jouvet A, Paquis P et al. Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 959-968, 2000.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Ferreri AJM, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of Primary CNS Lymphoma. *Neurology* 58:1513-1520, 2002.
 51. Ferreri AJM, et al. Randomized phase II trial on primary chemotherapy (cht) with high-dose methotrexate

- (mtx) alone or associated with high-dose cytarabine (arac) for patients (pts) with primary CNS lymphoma (PCNSL), ECLU Proceedings 2008.
52. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71:2585-97, 1993.
 53. Fisher PG, Burger PC, Eberhart CG. Biologic risk stratification of medulloblastoma: the real time is now. *J Clin Oncol* 22: 971-4, 2004.
 54. 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.
 55. Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS et al. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1255-7, 1995.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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
 61. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Hansson Mild K. Meta-analysis of long-term mobile phone use and the association with brain tumours. *Int J Oncol.* 32(5):1097-103, 2008
 62. 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.
 63. Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J neuro-oncol* 42: 227-231, 1999.
 64. Hildebrand J, Sahmoud T, Mignolet F et al. Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. EORTC Brain Tumor Group. *Neurology* 44: 1479-1483, 1994.
 65. 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.
 66. Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 19: 313-345, 2001.
 67. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 18:4693-7, 1998.
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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 BR04. an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 316-324, 2002.
 71. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356:1527-35, 2007.
 72. Keime-Guibert F, Chinot OL, Taillandier L, et al. (2005). "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.
 73. 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.
 74. Korfel A, Thiel E. Chemotherapy of brain metastases. *Front Radiat Ther Oncol* 33: 343-348, 1999.
 75. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA: Phase II Trial of Single-Agent Bevacizumab Followed by Bevacizumab Plus Irinotecan at Tumor Progression in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2008
 76. 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.
 77. Lee PL, Gonzales RG. Magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Curr Opin Oncol* 12: 199-204, 2000
 78. 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.
 79. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 10(5):467-74, 2009.
 80. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. Cavenee WK (eds). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC, Lyon, 2007.

81. 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.
82. 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.
83. Mason WP, Del Maestro R, Eisenstat D, et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol* 14:110-117, 2008.
84. Maschio M, Dinapoli L, Zarabia A, Jandolo B. Issues related to the pharmacological management of patients with brain tumours and epilepsy. *Funct Neurol* 21:15-9, 2006.
85. Maschio M, Albani F, Baruzzi A, et al. Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *J Neurooncol* 80:97-100, 2006.
86. McAlliester 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* 46:51-60, 2000.
87. 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.
88. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, Reni M, Brandes AA, Curschmann J, Villa S, Cairncross G, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Nelson DF. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNLS). *J Neurooncol* 43: 241-247, 1999.
92. Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg* 39: 60-7, 2003.
93. 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: 494-500, 1990.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Prados MD, Warnick RE, Wara WM et al. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:1145-1152, 1995.
98. Prados MD, Scott C, Curran WJ et al. Procarbazine, lomustine and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: a retrospective review of Radiation Therapy Oncology Group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17: 3389-3395, 1999.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. Reni M, Ferreri AJ, Villa E. Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *Br J Cancer* 79: 530-534, 1999.
103. Reni M, Brandes AA. Current management and prognostic factors for adult ependymoma. *Expert Rev Anticancer Treat* 2: 537-545, 2002.
104. Reni M, Brandes AA, Vavassori V et al. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors. *Cancer* 100:1221-9, 2004.
105. Reni M, Mason W, Zaja F et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. *Eur J Cancer* 40: 1682-8, 2004.
106. Reni M, Zaja F, Mason W, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 96(6):864-7, 2007.
107. Reni M, Ferreri AJM, Guha-Thakurta N, Blay J-Y, Dell'Oro S, Biron P, Hochberg FH. The clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (2):419-425, 2001.
108. 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.

109. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 62: 753-64, 2008.
110. 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.
111. Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ et al. Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer* 72: 870-880, 1993.
112. Schuz J, Bohler E, Berg G, et al. Cellular phones, and the risks of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Am J Epidemiol* 163: 512-20, 2006.
113. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R et al. Validation and Predictive power of radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: A report using RTOG 90-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 51-55, 1998.
114. 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.
115. Shaw E, Wang M, Coons S et al. Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802: Radiation therapy (RT) versus RT+procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low grade glioma ASCO Proceedings 2008, Abs. Nr. 2006.
116. 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* 62:809-13, 2005.
117. Shrieve DC, Alexander E 3rd, Black PM et al. Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome. *J Neurosurg* 90:72-7, 1999.
118. Sloan AE, Arnold SM, St Clair WH, Regine WF. Brain injury: current management and investigations. *Semin Radiat Oncol* 13:309-21, 2003.
119. 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.
120. 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.
121. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 35: 1011-1018, 2002.
122. Strazzer S, Zucca C, Fiocchi I, Genitori L, Castelli E. Epilepsy and neuropsychologic deficit in a child with cerebellar astrocytoma. *J Child Neurol* 21:817-20, 2006.
123. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 20: 1375-1382, 2002.
124. 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.
125. Stupp R, Hegi M. Methylguanine Methyltransferase testing in glioblastoma: when and how? *J Clin Oncol* 25: 1459-1460, 2007.
126. 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.
127. 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* May 16, 2008.
128. 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.
129. Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol* 52:199-215. 2004.
130. 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.
131. 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.
132. van den Bent MJ, Keime-Guibert F, Brandes AA et al. Temozolomide chemotherapy in recurrent oligodendroglioma. *Neurology* 57: 340-342, 2001.
133. van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 21: 2525-8, 2003.
134. 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.
135. 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.
 136. van den Bent MJ, Looijenga LH, Langenberg, K, et al.. Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer* 97(5): 1276-84, 2003.
 137. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 366:985-90, 2005.
 138. 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* 2009
 139. 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.
 140. 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.
 141. Vredenburg JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25(30):4722-9, 2007.
 142. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: a cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49:333-343, 1978.
 143. Wen PY, Marks PW. Medical management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol* 14: 299-307, 2002.
 144. Wen PY, Norden AD, Drappatz J. Antiangiogenic Therapies for Malignant Gliomas. *ASCO EDUCATIONAL BOOK* 2009;2009:113-7
 145. 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.
 146. 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.
 147. 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.
 148. Wick W, Weller M. NOA-04 randomized phase III study of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *ASCO Proceedings* 2008, Abs. Nr. LBA2007.
 149. 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.
 150. 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.
 151. World Health Organization classification of tumors. Pathology and Genetics: Tumors of the Nervous system. Edited by Kleihues P & Cavenee WK . IARC press, Lyon (2000).
 152. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360(8):765-73, 2009.
 153. Yung WK, Albright RE, Olson J et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83: 588-93, 2000.
 154. www.pnlg.it
 155. www.nci.gov.cancernet.org