



Linee guida

NEOPLASIE CEREBRALI

Edizione 2023

In collaborazione con



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 22 luglio 2020

Aggiornamento 13 ottobre 2021

Aggiornamento 2 febbraio 2024

Coordinatore	Enrico Franceschi (Oncologo)		UOC di Oncologia Medica del Sistema Nervoso, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna/AUSL di Bologna
Segretario	Giuseppe Lombardi (Oncologo)		Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova
Membri del panel di esperti	Damiano Balestrini (Radioterapista)		Radioterapia - Azienda USL / IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna
	Michela Buglione (Radioterapista)	AIRO	Radioterapia Oncologica, Università e Spedali Civili, Brescia
	Ferdinando Caranci (Radiologo)	SIRM	Diagnostica per Immagini, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli
	Antonella Castellano (Radiologa)	AINR	Neuroradiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
	Teresa Calimeri (Oncologa)		Unità di Ricerca Clinica Linfomi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
	Enrico Marchioni (Neurologo)	SIN	UO Neuroncologia e Neuroinfiammazione, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia
	Manila Antonelli (Anatomo Patologa)	SIAPEC	Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-patologiche, Sapienza Università di Roma
	Valeria Barresi (Anatomo Patologa)	SIAPEC	Dipartimento di Diagnostica e Salute Pubblica, Università di Verona
	Raimondo Di Liello (Oncologo)		Oncologia, Ospedale del Mare, Napoli
	Vincenzo Di Nunno (Oncologo)		UOC di Oncologia Medica del Sistema Nervoso, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna/AUSL di Bologna
	Marta Padovan (Oncologa)		Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova
	Maurizio Mascarin (Radioterapista)		SOSD Oncologia integrata per Giovani e Radioterapia Pediatrica, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico CRO, Aviano (PN)
	Maura Massimino (Pediatra)		SC Pediatria Oncologica, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Alessandro Olivi (Neurochirurgo)	SINCH	Neurochirurgia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica, Roma
	Silvia Scoccianti (Radioterapista)	AIRO	Radioterapia Oncologica, Ospedale Santa Maria Annunziata, Bagno a Ripoli (Firenze)
	Matteo Simonelli (Oncologo)		Humanitas University, Humanitas Cancer Center – Humanitas Research Hospital – IRCCS
	Alicia Tosoni (Oncologa)		Dipartimento di Oncologia Medica del Sistema Nervoso, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna/AUSL di Bologna

Revisori	Alba Ariela Brandes (Oncologa)	AIOM	Oncologia Medica - Azienda USL / Istituto delle Scienze Neurologiche IRCCS, Bologna
	Filippo Flavio Angileri (Neurochirurgo)	SINCH	Neurochirurgia, Università degli Studi di Messina
	Andrés J.M. Ferreri (Oncologo)	AIOM	Unità di Ricerca Clinica Linfomi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
	Giovanni Morana (Radiologo)	AINR	Neuroradiologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino
	Mario Muto (Radiologo)	SIRM	Neuroradiologia, A.O.R.N. Cardarelli, Napoli
	Pierina Navarria (Radioterapista)	AIRO	Humanitas University, Humanitas Cancer Center – Humanitas Research Hospital – IRCCS
	Roberta Rudà (Neurologa)	SIN	Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, A.O.U. Città della Salute e della Scienza e Università di Torino
Gruppo metodologico	Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi della letteratura	
	Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi della letteratura	
	Antonino C. Tralongo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi della letteratura	
	Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Ricerca bibliografica	

Indice

Come leggere le raccomandazioni	6
Scopo e obiettivi della Linea guida	8
Algoritmi.....	10
1. Introduzione	28
2. Classificazione	28
3. Biologia molecolare	32
4. Neoplasie gliali	36
5. Diagnosi e stadiazione	36
6. Valutazione della risposta	39
7. Terapia chirurgica dei gliomi.....	42
8. Glioblastoma IDH wild-type o astrocitoma IDH-mutato grado 4 di nuova diagnosi.....	44
8.1 Aspetti di biologia molecolare	49
8.2 Utilizzo di Wafers di carmustina (Gliadel).....	50
8.3 Nuovi farmaci	51
9. Paziente anziano con GBM.....	55
9.1 Trattamento post-chirurgico.....	55
9.2 Altri studi del trattamento postoperatorio	57
10. Trattamento alla recidiva	60
10.1 Bevacizumab.....	63
10.2 Reintervento chirurgico.....	65
10.3 Device NovoTTF.....	66
11. Gliomi di grado 3 (anaplastici)	68
11.1 Astrocitoma anaplastico	68
11.2 Oligodendroglioma grado 3 (anaplastico).....	70
12. Gliomi a basso grado.....	73
12.1 Introduzione	73
12.2 Elementi di biologia molecolare	74
12.3 Fattori di rischio	74
12.4 Terapia post-chirurgica	74
12.5 Trattamento alla recidiva	78
12.6 Gliomatosis cerebri	78
13. Follow-up	79
14. Terapia di supporto	80
15. Tumori ependimali	84
15.1 Fattori prognostici	86
15.2 Trattamento postoperatorio	88
15.3 Trattamento della recidiva	90
15.4 Follow-up	90
16. Neoplasie della regione pineale	90
17. Medulloblastoma dell'adulto	92
18. Linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo del SNC.....	105
18.1 Diagnosi e stadiazione	106
18.2 Fattori prognostici	107
18.3 Trattamento	108
18.4 Chirurgia	108
18.5 Trattamento dei pazienti affetti da PCNSL alla diagnosi	110
18.6 Trattamento dei pazienti con PCNSL recidivato o refrattario	121

19. Neoplasie a cellule germinali	123
20. Metastasi cerebrali	131
20.1 Fattori prognostici	132
20.2 Diagnosi	133
20.3 Principi di trattamento.....	133
20.4 Chirurgia	133
20.5 Radiochirurgia stereotassica e radioterapia stereotassica	138
20.6 Radioterapia panencefalica	140
20.7 Terapia sistemica.....	141
20.8 Follow-up e trattamento alla recidiva/progressione.....	144
21. Cure palliative	145
Bibliografia	146
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)</i>	160
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	198
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	245
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	273
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse</i>	276

Come leggere le raccomandazioni *

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

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68, 73)	Forte a favore



(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'autorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it/

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

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

Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”.
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”.
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo il metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

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 Oncologia deputati specificatamente al trattamento di queste forme tumorali a bassa incidenza, per cui esistono notevoli eterogeneità di comportamento e notevole frammentazione delle casistiche, con ovvie conseguenze in termini di difficoltà gestionali e di disagi per i pazienti.

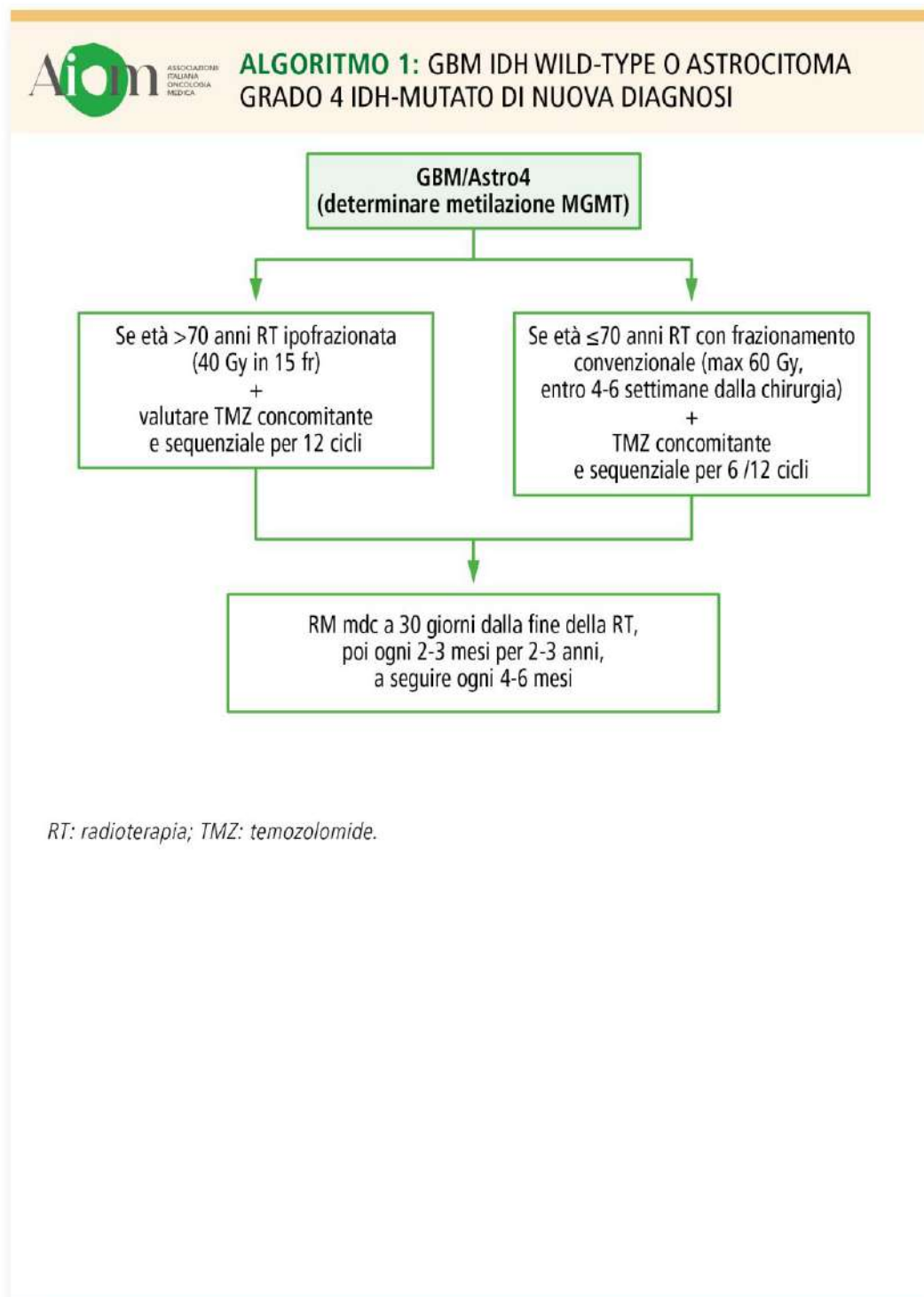
Per la redazione delle presenti Linee guida è stata stilata una lista dei principali quesiti clinici che si presentano nella pratica clinica neuro-oncologica, e ad essi si è cercato di rispondere mediante una revisione critica dei dati della letteratura medica (Medline, Cancernet ed altri database),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

documento non ha l'obiettivo di costituire un "manuale" di neuro-oncologia con apparato bibliografico esauritivo.

Per i quesiti affrontati con l'intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e le preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il panel esprime la sua opinione.

Le Linee guida AIOM sulle neoplasie cerebrali hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: terapia chirurgica dei gliomi (capitolo 7); glioblastoma di nuova diagnosi (capitolo 8); paziente anziano con GBM (capitolo 9); trattamento alla recidiva (capitolo 10); gliomi anaplastici (capitolo 11); gliomi a basso grado (capitolo 12); terapia di supporto (capitolo 14); tumori ependimali (capitolo 15); neoplasie della regione pineale (capitolo 16); medulloblastoma dell'adulto (capitolo 17); linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo del SNC (capitolo 18); neoplasie a cellule germinali (capitolo 19); metastasi cerebrali (capitolo 20); cure palliative (capitolo 21). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui la Linea guida si rivolge è rappresentata da soggetti con neoplasie cerebrali primitive o secondarie. Tuttavia, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (ad es. età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto. Per il capitolo sulle metastasi si precisa che sarà in futuro nuovamente rivisto sulla base del manuale metodologico per quanto attiene alla formulazione dei quesiti e alle relative raccomandazioni.

ALGORITMI



**ALGORITMO 2: RECIDIVA DI GBM IDH WILD-TYPE
O ASTROCITOMA GRADO 4 IDH-MUTATO**

Recidiva

- Regorafenib
- Nitrosourea
- PCV
- Rechallenge TMZ a dosaggio standard
- Trial clinico
- Reintervento

TMZ: temozolomide.

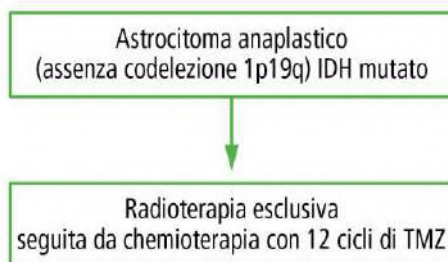
**ALGORITMO 3: OLIGODENDROGLIOMA GRADO 3
(ANAPLASTICO) DI NUOVA DIAGNOSI**

Oligodendroglioma
anaplastico (codelezione 1p19q)

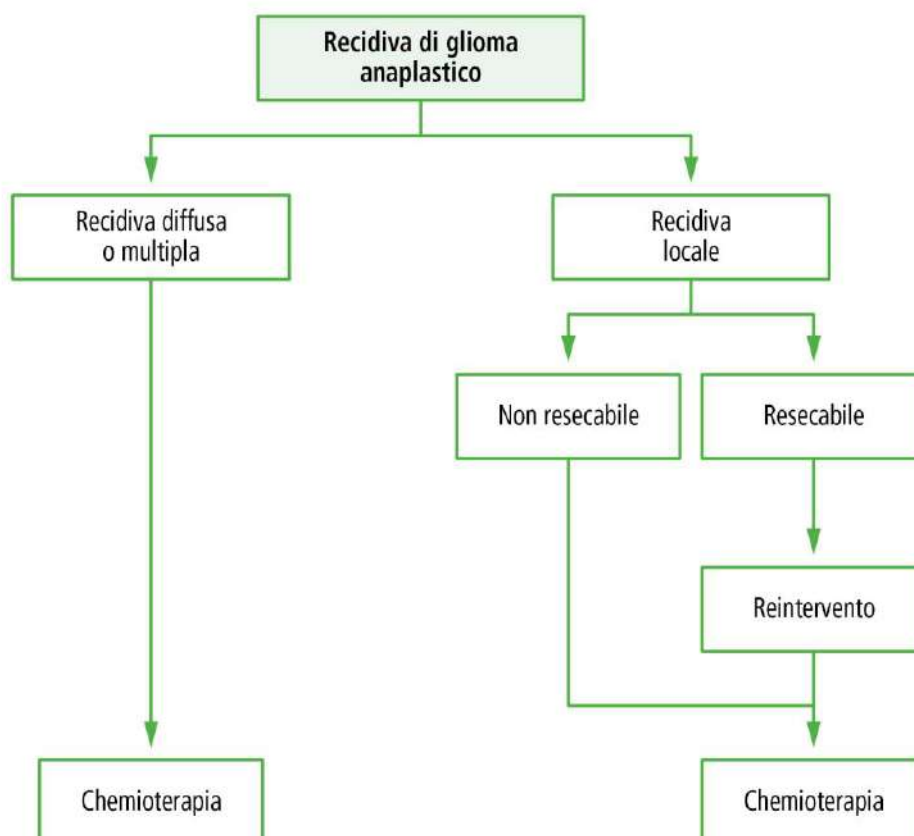


Radioterapia esclusiva
seguita da chemioterapia PCV (TMZ)

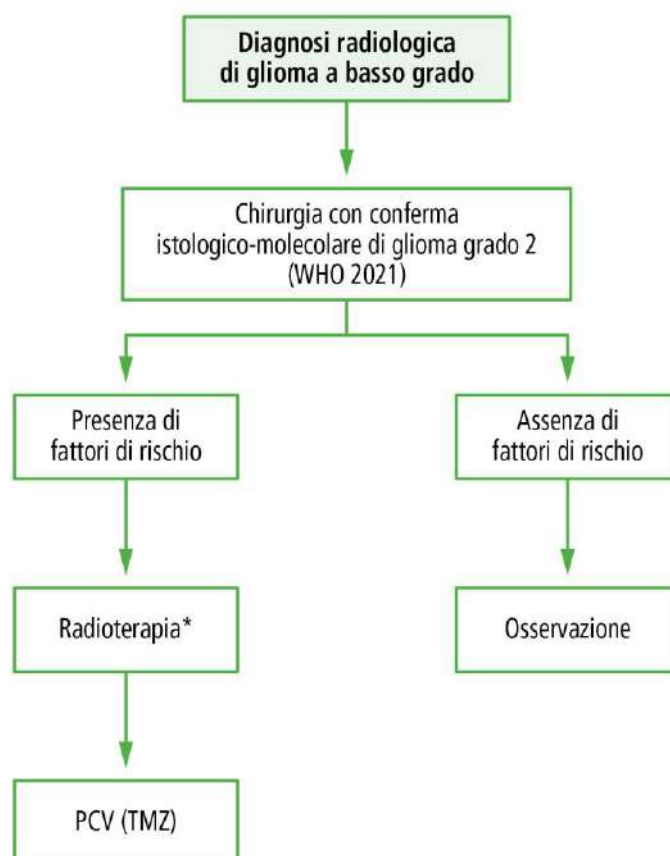
TMZ: temozolomide.

**ALGORITMO 4: ASTROCITOMA GRADO 3 (ANAPLASTICO)
IDH-MUTATO DI NUOVA DIAGNOSI**

TMZ: temozolomide.

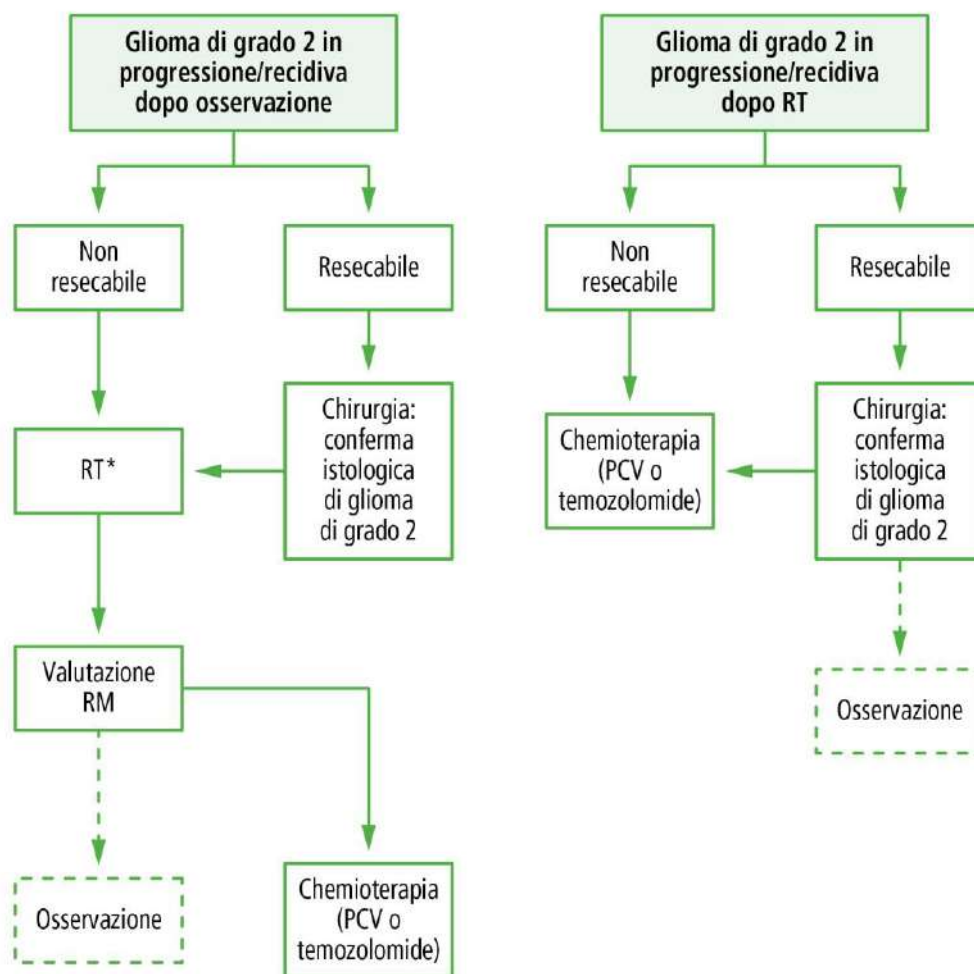
**ALGORITMO 5: RECIDIVA DI ASTROCITOMA IDH-MUTATO
GRADO 3 (ANAPLASTICO) O OLIGODENDROGLIOMA
GRADO 3 (ANAPLASTICO)**

CT alla recidiva è rappresentata da: temozolomide, trial clinico, nitrosouree, PCV.

ASSOCIAZIONE
ITALIANA
ONCOLOGIA
MEDICA**ALGORITMO 6: ASTROCITOMA, OLIGODENDROGLIOMA
IDH-MUTATO GRADO 2**

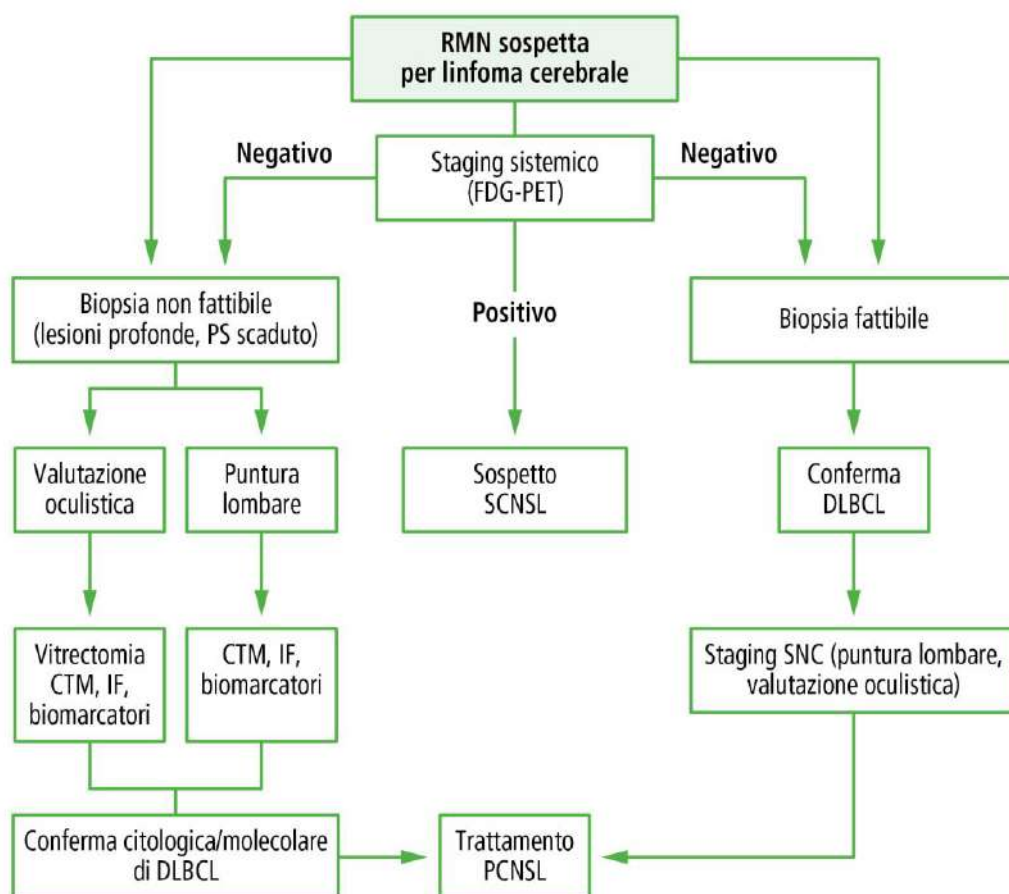
TMZ: temozolomide.

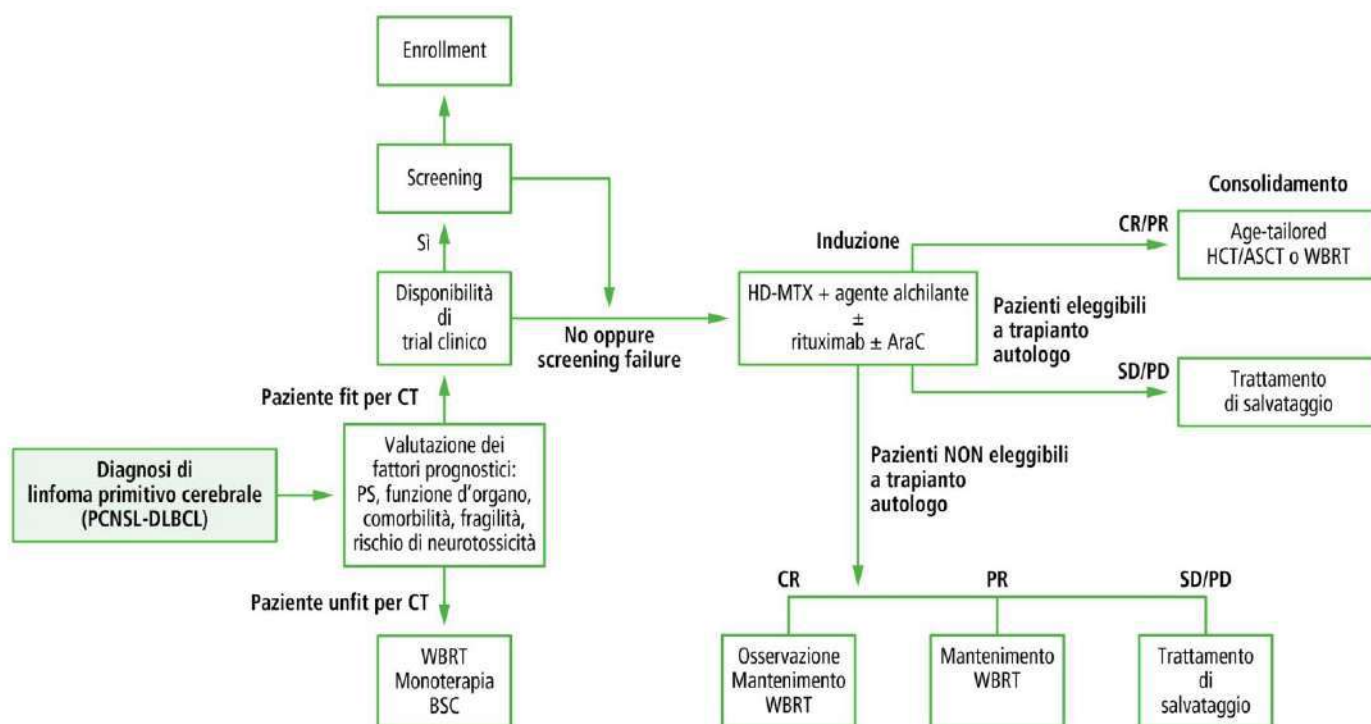
**In caso di gliomatosi o lesione tumorale troppo estesa da irradiare, è possibile valutare il trattamento chemioterapico come prima scelta.*

**ALGORITMO 7: GLIOMA A BASSO GRADO
IN PROGRESSIONE**

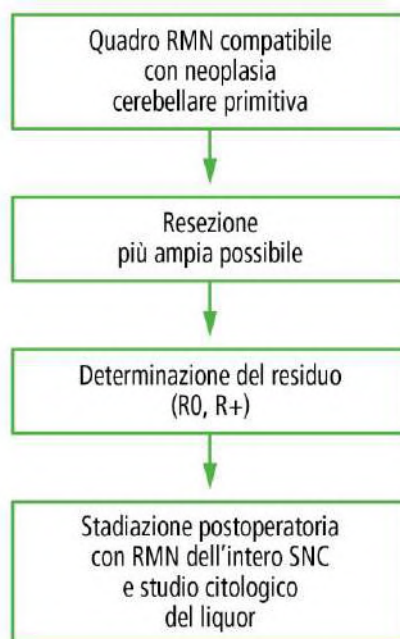
RT: radioterapia; RM: risonanza magnetica.

*In caso di campo di radioterapia troppo esteso o di quadro radiologico di gliomatosi si effettua direttamente la chemioterapia.

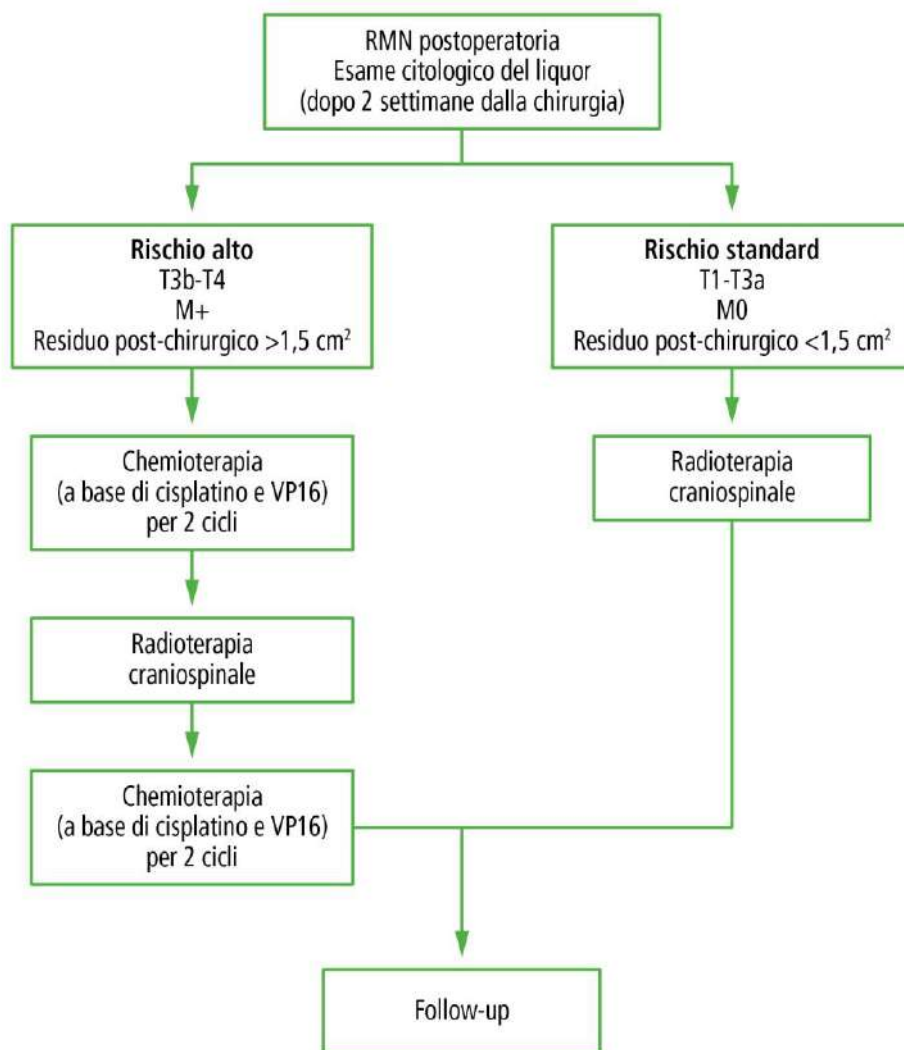
**ALGORITMO 8: LINFOMI CEREBRALI PRIMITIVI:
ALGORITMO DIAGNOSTICO**


ALGORITMO 9: LINFOMI CEREBRALI PRIMITIVI: ALGORITMO TERAPEUTICO


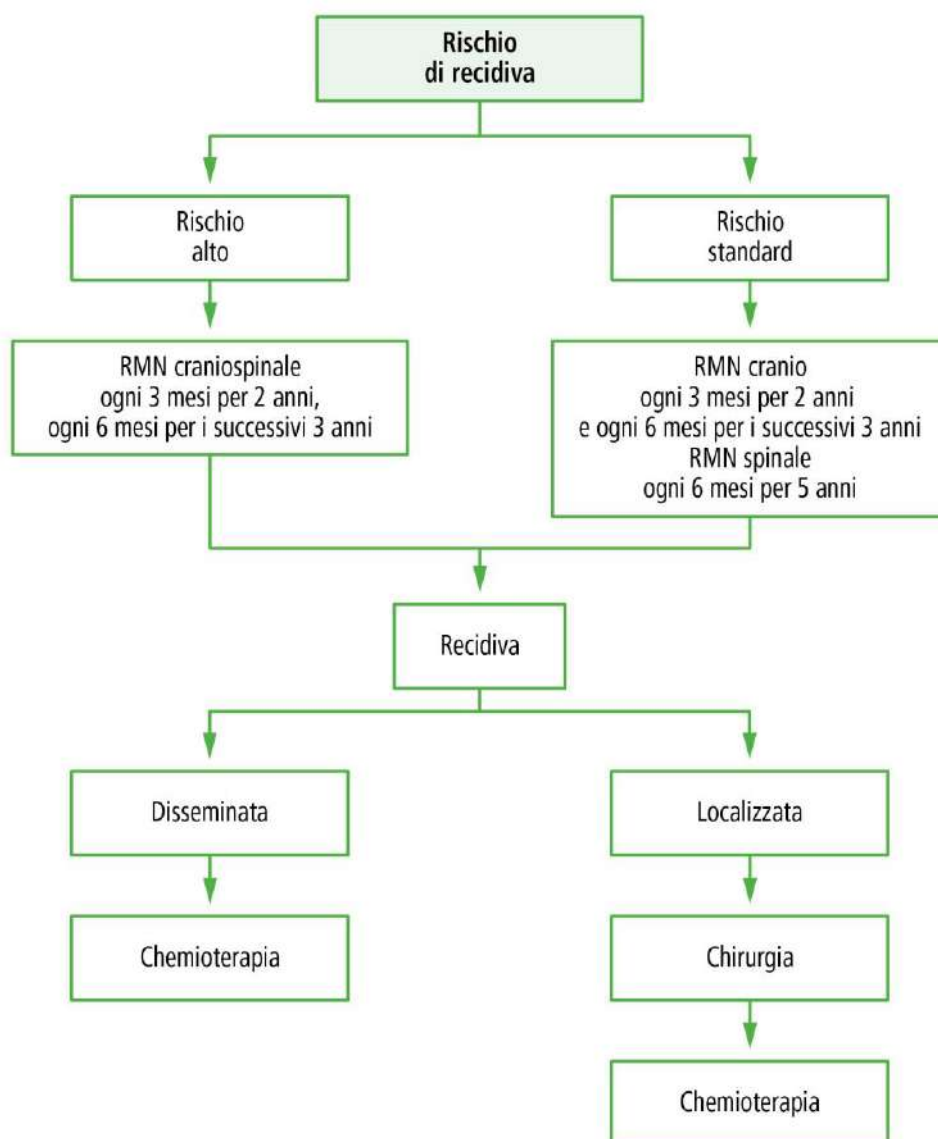
BSC: best supportive care; CT: chemioterapia sistemica; WBRT: radioterapia panencefalica.

**ALGORITMO 10: MEDULLOBLASTOMA DELL'ADULTO (A)**

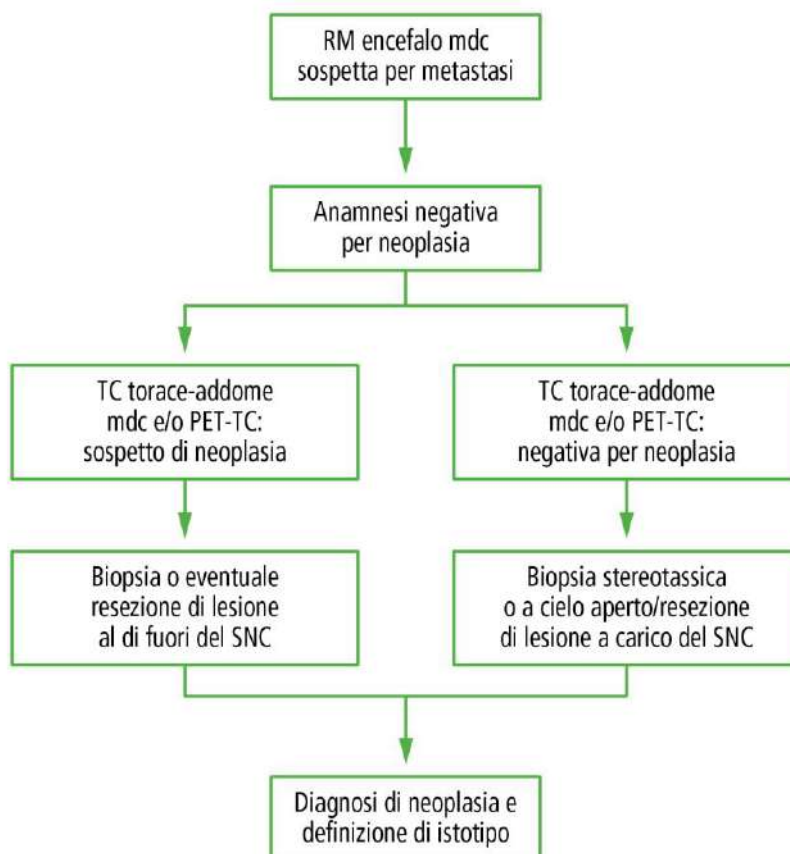
RMN: risonanza magnetica; SNC: sistema nervoso centrale.

**ALGORITMO 11: MEDULLOBLASTOMA DELL'ADULTO (B)**

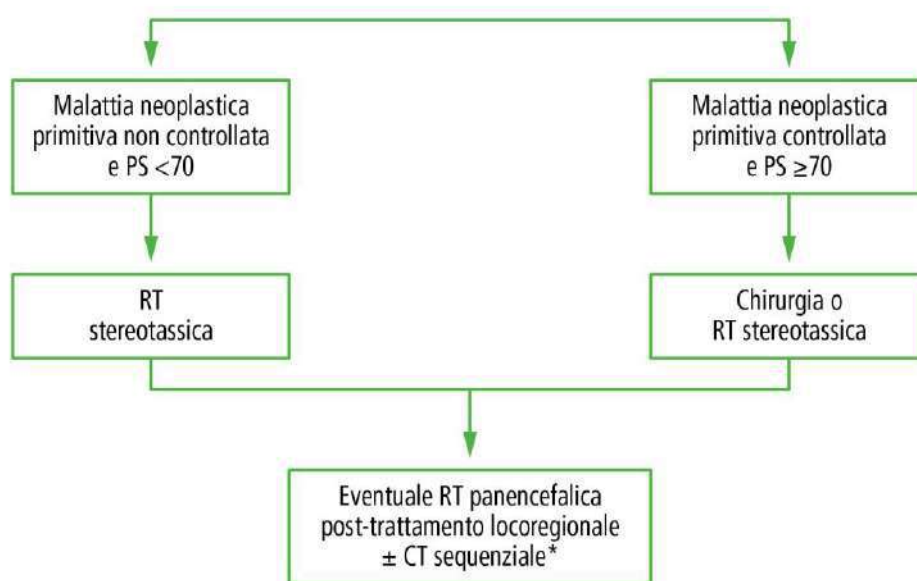
RMN: risonanza magnetica.

ALGORITMO 12: MEDULLOBLASTOMA DELL'ADULTO (C)

RMN: risonanza magnetica.

**ALGORITMO 13: METASTASI CEREBRALI:
APPROCCIO DIAGNOSTICO**

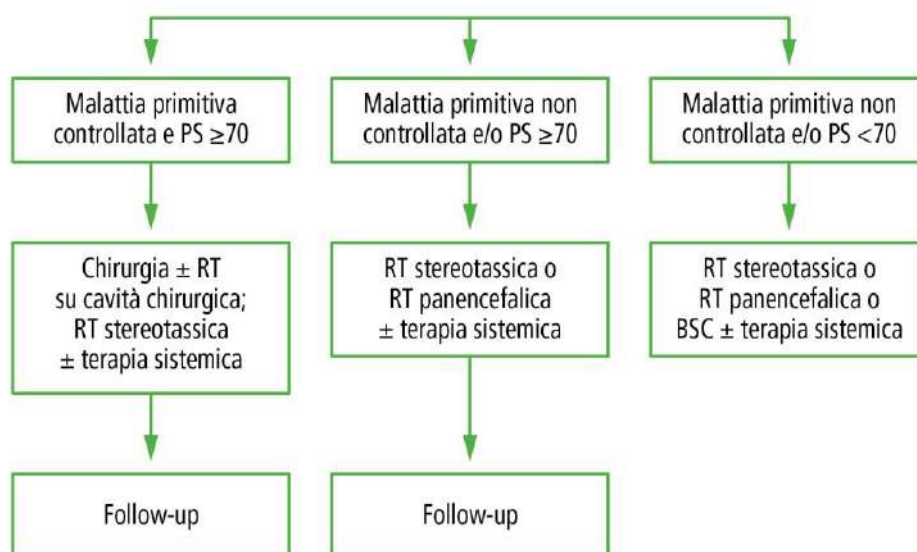
RM mdc: risonanza magnetica con mezzo di contrasto; PET-TC: tomografia ad emissione di positroni in associazione a tomografia computerizzata; SNC: sistema nervoso centrale; TC: tomografia computerizzata. N.B. La chirurgia può essere utilizzata anche allo scopo di diminuire l'effetto massa e/o dei sintomi a livello del sistema nervoso centrale e migliorare lo scarso performance status del paziente.

**ALGORITMO 14: METASTASI CEREBRALI:
METASTASI UNICA TRATTAMENTO**

CT: chemioterapia sistemica; RT: radioterapia.

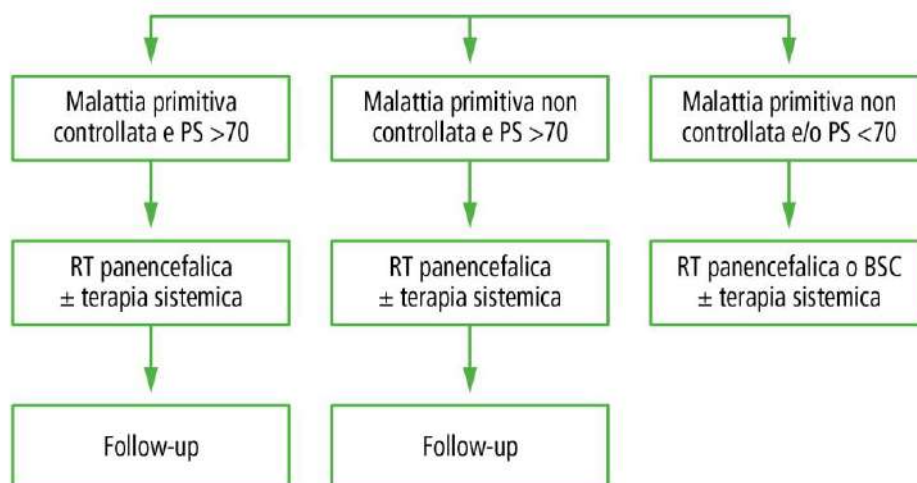
N.B. La chirurgia può essere utilizzata anche allo scopo di diminuire l'effetto massa e/o dei sintomi a livello del sistema nervoso centrale e migliorare lo scarso performance status del paziente.

* Il trattamento sistemico può essere considerato di prima scelta in casi selezionati in base all'istotipo e alla presenza di mutazioni drivers.

**ALGORITMO 15: METASTASI CEREBRALI:
METASTASI ≤ 4 TRATTAMENTO**

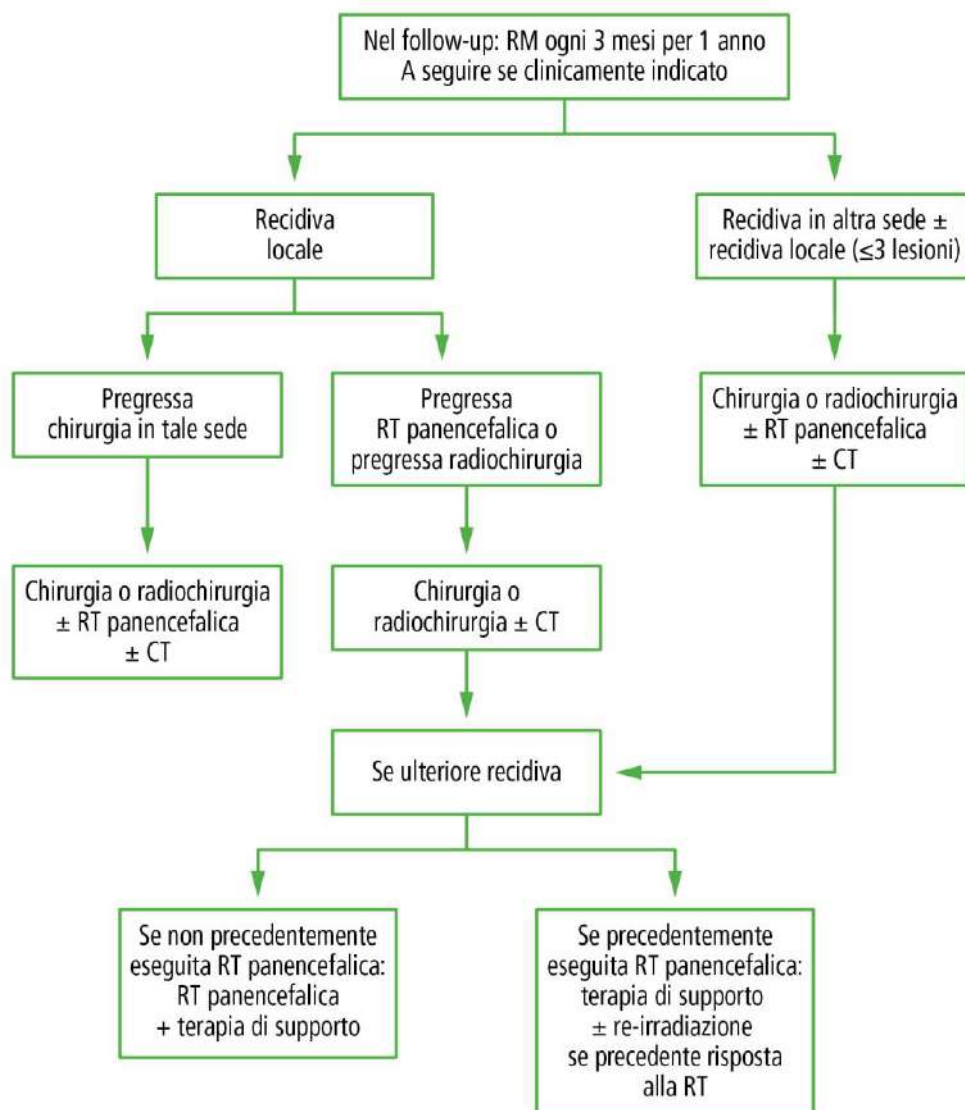
BSC: best supportive care; RT: radioterapia.

N.B. La chirurgia può essere utilizzata anche allo scopo di diminuire l'effetto massa e/o dei sintomi a livello del sistema nervoso centrale e migliorare lo scarso performance status del paziente.

**ALGORITMO 16: METASTASI CEREBRALI:
METASTASI >4 TRATTAMENTO**

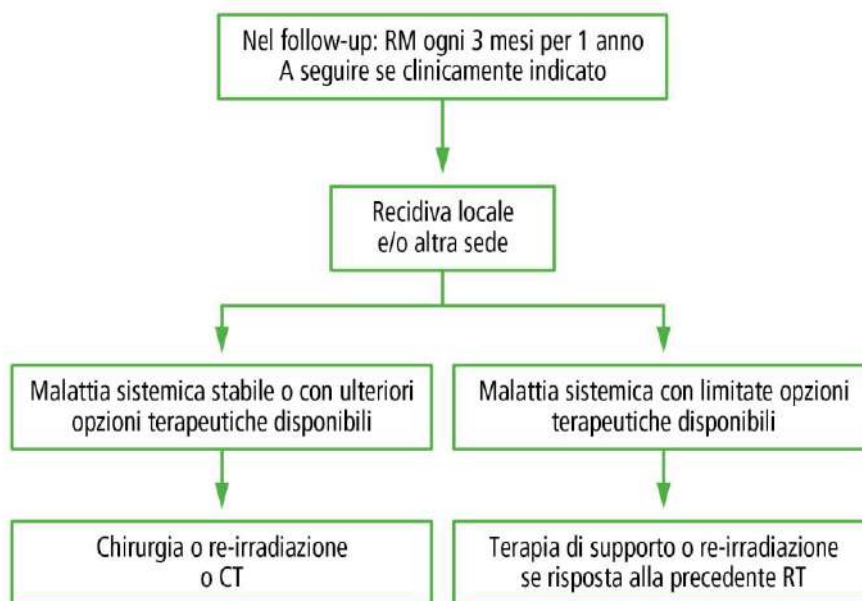
BSC: best supportive care; RT: radioterapia.

N.B. La chirurgia può essere utilizzata anche allo scopo di diminuire l'effetto massa e/o dei sintomi a livello del sistema nervoso centrale e migliorare lo scarso performance status del paziente.


**ALGORITMO 17: METASTASI CEREBRALI:
METASTASI ≤ 3 FOLLOW-UP**


CT: chemioterapia sistemica; RM: risonanza magnetica; RT: radioterapia.

N.B. La chirurgia può essere utilizzata anche allo scopo di diminuire l'effetto massa e/o dei sintomi a livello del sistema nervoso centrale e migliorare lo scarso performance status del paziente.

**ALGORITMO 18: METASTASI CEREBRALI: METASTASI >3
FOLLOW-UP**

CT: chemioterapia sistemica; RM: risonanza magnetica; RT: radioterapia.

N.B. La chirurgia può essere utilizzata anche allo scopo di diminuire l'effetto massa e/o dei sintomi a livello del sistema nervoso centrale e migliorare lo scarso performance status del paziente.

1. Introduzione

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

2. Classificazione

Nel 2021 è stata pubblicata la quinta edizione della classificazione della World Health Organization (WHO 2021) dei tumori del SNC. Rispetto alla precedente classificazione del 2016 (4), la WHO 2021 ha apportato modifiche alla nomenclatura e al grading dei tumori del SNC, e introdotto nuovi tipi e sottotipi tumorali, integrando ulteriormente le caratteristiche genetiche ed epigenetiche con quelle istopatologiche (5). La classificazione WHO 2021 dei tumori del SNC si basa sulla sede anatomica della neoplasia, sul suo pattern di crescita e sulle sue caratteristiche istopatologiche, genetiche (mutazioni, delezioni, aumento del numero di copie, fusioni) ed epigenetiche (stato di metilazione). I principali cambiamenti della WHO 2021 rispetto alla WHO 2016 riguardano il gruppo dei gliomi, tumori glioneuronali e tumori neuronali, come riportato nella tabella 2.1. Sulla base del pattern di crescita, i gliomi vengono suddivisi in “diffusi”, ossia infiltranti il tessuto non-neoplastico adiacente, e circoscritti, ossia con crescita espansiva, senza infiltrazione del parenchima non-neoplastico circostante. A loro volta, i gliomi diffusi vengono suddivisi in “adult-type”, che sono più frequenti in età adulta, sebbene siano raramente riscontrabili in età pediatrica, e in “pediatric-type”, che sono invece più frequenti nel bambino, nell'adolescente o nel giovane adulto, ma che possono insorgere anche in età adulta più avanzata (5).

All'interno di ciascun tipo tumorale viene applicato un grading di malignità (grado CNS WHO), articolato in quattro gradi ed espresso in numeri arabi (1, 2, 3 o 4). Il grading si basa sulle caratteristiche istopatologiche del tumore e, per alcuni tipi tumorali (astrocitoma IDH-mutato e meningioma), anche sulla presenza di specifiche alterazioni geniche (5). Ad alcuni tipi tumorali introdotti nella WHO 2021, e non presenti nelle precedenti classificazioni, la WHO 2021 non ha assegnato uno specifico grado a causa dell'insufficienza di dati inerenti la sopravvivenza tumore-specifica e il tasso di recidiva.

Sebbene sia stato precedentemente riportato in letteratura che il tasso di discordanza nella diagnostica istopatologica dei tumori del SNC possa raggiungere anche il 20%, in relazione al grado di esperienza del singolo specialista, con possibili ripercussioni sul successivo iter terapeutico del paziente (6), l'integrazione dei dati molecolari nella diagnosi ha consentito, negli ultimi anni, una riduzione delle difformità diagnostiche e un miglioramento della stratificazione prognostica, oltre all'identificazione di possibili bersagli terapeutici (7).

Tabella 2.1 Classificazione WHO 2021

Gliomi, tumori glioneuronali e tumori neuronali	Grado CNS WHO
Gliomi diffusi adult-type	
Astrocitoma, IDH-mutato	2, 3 o 4 (sulla base delle caratteristiche istopatologiche e/o della delezione omozigote del locus genico <i>CDKN2A/B</i>)
Oligodendroglioma, IDH-mutato e 1p/19q codeleto	2, 3
Glioblastoma IDH-wild-type	4
Gliomi diffusi pediatric-type di basso grado	
Astrocitoma diffuso <i>MYB</i> o <i>MYBL1</i> -alterato	1
Glioma angiocentrico	1
Tumore polimorfo neuroepiteliale di basso grado del giovane (PLNTY)	1
Glioma diffuso di basso grado con alterazione del pathway MAPK	Non assegnato
Gliomi diffusi pediatric-type di alto grado	
Glioma diffuso della linea mediana H3 K27-alterato	4
Glioma diffuso emisferico H3 G34-mutato	4
Glioma diffuso di alto grado di tipo pediatrico H3-wild-type e IDH-wild-type	4
Glioma emisferico infant-type	Non assegnato
Gliomi circoscritti	
Astrocitoma pilocitico	1
Astrocitoma di alto grado con caratteristiche piloidi	Non assegnato
Xantoastrocitoma pleomorfo	2, 3
Astrocitoma subependimale a cellule giganti	1
Glioma cordoide	2
Astroblastoma <i>MNI</i> -alterato	Non assegnato
Tumori glioneuronali e neuronali	
Ganglioglioma	1
Gangliocitoma	1

Ganglioglioma infantile desmoplastico/astrocitoma infantile desmoplastico	1
Tumore neuroepiteliale disembrionoplastico (DNET)	1
Tumore glioneuronale diffuso con caratteristiche oligodendroglioma-simili e cluster nucleari (DGONC)	Non assegnato
Tumore papillare glioneuronale	1
Tumore glioneuronale formante rosette	1
Tumore glioneuronale mixoide	1
Tumore glioneuronale diffuso leptomeningeo	Non assegnato
Tumore neuronale multinodulare e vacuolato	1
Gangliocitoma cerebellare displastico	1
Neurocitoma centrale	2
Neurocitoma extraventricolare	2
Liponeurocitoma cerebellare	2
Tumori ependimali	
Ependimoma sopratentoriale, NAS	2, 3
Ependimoma sopratentoriale, positivo per la fusione <i>ZFTA</i>	2,3
Ependimoma sopratentoriale, positivo per la fusione <i>YAP1</i>	2,3
Ependimoma della fossa posteriore, NAS	2,3
Ependimoma della fossa posteriore gruppo A (PFA)	2,3
Ependimoma della fossa posteriore gruppo B (PFB)	2,3
Ependimoma spinale, NAS	2,3
Ependimoma spinale <i>MYCN</i> -amplificato	Non assegnato
Ependimoma mixopapillare	2
Subependimoma	1
Tumori dei plessi corioidei	Grado CNS WHO
Papilloma dei plessi corioidei	1
Papilloma atipico dei plessi corioidei	2
Carcinoma dei plessi corioidei	3
Tumori embrionali	
Medulloblastoma, definito molecularmente	
Medulloblastoma, WNT-attivato	4
Medulloblastoma, SHH-attivato e <i>TP53</i> -wild-type	4
Medulloblastoma, SHH-attivato e <i>TP53</i> -mutato	4
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	4
Medulloblastoma, definito istologicamente	
Sottotipo Desmoplastico nodulare	4
Sottotipo Con estensiva nodularità	4
Sottotipo A grandi cellule	4
Sottotipo Anaplastico	4
Altri tumori embrionali del SNC	
Tumore atipico teratoide rabdoide	4
Tumore neuroepiteliale cribriforme	Non assegnato
Tumore embrionale con rosette multistratificate	4
Neuroblastoma del SNC, <i>FOXR2</i> -attivato	4
Tumore del SNC con duplicazione <i>internal tandem</i> di <i>BCOR</i>	Non assegnato
Tumore embrionale del CNS non altrimenti classificato (NEC)/NAS	3/4
Tumori pineali	Grado CNS WHO
Pineocitoma	1
Tumore pineale parenchimale di differenziazione intermedia	2, 3
Pineoblastoma	4
Tumore papillare della regione pineale	2, 3
Tumore mixoide desmoplastico della regione pineale, <i>SMARCB1</i> -mutato	Non assegnato
Tumori dei nervi cranici e paraspinali	Grado CNS WHO
Schwannoma	1
Neurofibroma	1
Perineurinoma	1
Tumore ibrido delle guaine nervose	Non assegnato

Tumore maligno delle guaine nervose melanotico	Non assegnato
Tumore maligno delle guaine nervose periferiche	Non assegnato
Tumore neuroendocrino della cauda equina	1
Meningioma	Grado CNS WHO
Meningioma	1, 2, 3 (sulla base delle caratteristiche istopatologiche e/o della delezione omozigote del locus genico <i>CDKN2A/B</i> e/o della mutazione del promotore di <i>TERT</i>)
Tumori mesenchimali non-meningoteliali, coinvolgenti il SNC	Grado CNS WHO
<i>Tumori fibroblastici e miofibroblastici</i>	
Tumore fibroso solitario	1, 2, 3
<i>Tumori vascolari</i>	
Emangioma cavernoso	Non assegnato
Emangioma capillare	Non assegnato
Malformazione arterovenosa	Non assegnato
Emangioblastoma	1
<i>Tumori del muscolo scheletrico</i>	
Rabdomiosarcoma embrionale	Non assegnato
Rabdomiosarcoma alveolare	Non assegnato
Rabdomiosarcoma di tipo pleomorfo	Non assegnato
Rabdomiosarcoma a cellule fusate	Non assegnato
<i>Tumori ad incerta differenziazione</i>	
Tumore intracranico mesenchimale positivo per la fusione FET::CREBB	Non assegnato
Sarcoma CIC-riarrangiato	4
Sarcoma primitivo intracranico, <i>DICER1</i> -mutato	Non assegnato
Sarcoma di Ewing	4
<i>Tumori condrogenici</i>	
Condrosarcoma mesenchimale	Non assegnato
Condrosarcoma	Non assegnato
Condrosarcoma dedifferenziato	Non assegnato
<i>Tumori della notocorda</i>	
Cordoma	Non assegnato
Non assegnato	
Tumori melanocitari	Grado CNS WHO
<i>Neoplasie meningee melanocitarie diffuse</i>	
Melanocitosi meningea	Non assegnato
Melanomatosi meningea	Non assegnato
<i>Neoplasie meningee melanocitarie circoscritte</i>	
Melanocitoma meningeo	Non assegnato
Melanoma meningeo	Non assegnato
Tumori ematolinfoidi coinvolgenti il CNS	Grado CNS WHO
<i>Linfomi del SNC</i>	
Linfoma diffuso a grandi cellule B primitive del SNC	Non assegnato
Granulomatosi linfomatoide	1, 2, 3
Linfoma intravascolare a grandi cellule B	Non assegnato
<i>Linfomi rari miscelanei nel SNC</i>	
Linfoma MALT della dura	Non assegnato
Linfoma linfoplasmacitico	Non assegnato
Linfoma follicolare	Non assegnato
Linfoma anaplastico a grandi cellule (ALK+/ALK-)	Non assegnato
Linfoma a cellule T	Non assegnato
Linfoma a cellule NK/T	Non assegnato
<i>Tumori istiocitici</i>	
Malattia di Erdheim-Chester	Non assegnato
Malattia di Rosai-Dorfman	Non assegnato
Xantogranuloma giovanile	Non assegnato

Istiocitosi a cellule di Langherans	Non assegnato
Sarcoma istiocitico	Non assegnato
Tumori a cellule germinali	Grado CNS WHO
Teratoma maturo	Non assegnato
Teratoma immaturo	Non assegnato
Teratoma con malignità di tipo somatico	Non assegnato
Germinoma	Non assegnato
Carcinoma embrionario	Non assegnato
Tumore del sacco vitellino	Non assegnato
Coriocarcinoma	Non assegnato
Tumore misto a cellule germinali	Non assegnato
Tumori della regione sellare	Grado CNS WHO
Craniofaringioma adamantinomatoso	1
Craniofaringioma papillare	1
Pituicitoma	Non assegnato
Tumore a cellule granulari della regione sellare	Non assegnato
Oncocitoma a cellule fusate	Non assegnato
Adenoma ipofisario/Tumore neuroendocrino dell'ipofisi (PitNET)	Non assegnato
Blastoma ipofisario	Non assegnato

3. Biologia molecolare

La classificazione WHO 2021 definisce i criteri classificativi, diagnostici e di attribuzione del grado di malignità (grado CNS WHO) delle neoplasie cerebrali.

I gliomi diffusi adult-type vengono classificati sulla base delle alterazioni molecolari nei seguenti tipi:

- Astrocitomi IDH-mutati, caratterizzati da mutazione dei geni IDH1 e IDH2. La mutazione più frequente è la *IDH1:c.395G>A p.R132H* (83-91% dei gliomi IDH-mutati). Altre mutazioni più rare sono *IDH1:c.394C>T p.R132C* (3,6-4,6%), *p.R132G* (0,6-3,8%), *p.R132S* (0,8-2,5%) e *p.R132L* (0,5-4,4%). Sono inoltre presenti mutazioni di *ATRX* e di *TP53*. Il grado istologico sec. WHO (2, 3 o 4), viene attribuito sulla base della presenza di specifiche caratteristiche istopatologiche (mitosi, proliferazione microvascolare e necrosi) e/o delezione omozigote del locus *CDKN2A/B*.

Le caratteristiche istologiche di un “astrocitoma, IDH-mutato” di grado 2 sono la presenza di cellule gliali astrocitarie di aspetto diffusamente infiltrante, senza anaplasia (atipie nucleari), e con attività mitotica scarsa, priva di proliferazioni microvascolari e necrosi.

La diagnosi di “astrocitoma, IDH-mutato” di grado 3 si basa sulla presenza di una neoplasia astrocitaria di aspetto diffusamente infiltrante e caratterizzata da anaplasia (atipie nucleari), con evidente attività mitotica, e priva di proliferazione microvascolare e necrosi.

L'astrocitoma, IDH-mutato di grado 4 presenta proliferazione microvascolari o necrosi, oppure

delezione omozigotica del gene CDKN2A/B (che identifica tumori CNS WHO grado 4, a prescindere dalle caratteristiche istopatologiche di malignità).

- Oligodendrogliomi IDH-mutati e 1p/19q codeleti, definiti da mutazione dei geni IDH1 o IDH2, dalla presenza di codelezione 1p/19q e dall'assenza di mutazione di *ATRX* e *TP53*, classificati come CNS WHO grado 2 o 3 sulla base di specifiche caratteristiche istopatologiche. La diagnosi di oligodendroglioma è data dal riscontro di neoplasia gliale IDH-mutata e 1p/19q codeleta. Il grading dipende dalle stesse caratteristiche istopatologiche discusse per gli astrocitomi IDH-mutati di grado 2-3. La presenza di delezione del gene CDKN2A/B in omozigosi si associa ad un outcome sfavorevole nei pazienti affetti da oligodendroglioma anaplastico.
- Glioblastomi IDH-wild-type, definiti come neoplasie astrocitarie con assenza di mutazioni dei geni IDH1/IDH2, e di mutazioni del gene *H3*. La diagnosi di glioblastoma (GBM), per definizione di grado 4, si basa sulla presenza di una neoplasia astrocitaria di aspetto diffusamente infiltrante, e di almeno una delle seguenti caratteristiche istologiche: proliferazione microvascolare, necrosi, oppure sulla presenza di almeno una delle seguenti alterazioni molecolari: mutazione del promotore del gene TERT, amplificazione del gene EGFR o aumento del numero di copie del cromosoma 7 in associazione con la perdita del cromosoma 10. Nella WHO 2021, il termine “glioblastoma” si riferisce unicamente a neoplasie astrocitarie IDH- e H3-wild-type, mentre il tipo tumorale “glioblastoma IDH-mutato”, presente nella precedente WHO 2016, è stato eliminato e sostituito dall’“astrocitoma IDH-mutato, CNS WHO grado 4”, a sottolineare la differenza in termini di prognosi tra i due tipi tumorali (sfavorevole nel glioblastoma IDH-wild-type), sebbene essi siano classificati entrambi come CNS WHO grado 4. La probabilità che, in pazienti di età ≥ 55 anni alla diagnosi, una neoplasia astrocitaria diffusa con caratteristiche istologiche di glioblastoma abbia mutazioni differenti dalla mutazione p.R132H di *IDH1* (unica delle mutazioni di IDH1/2 rilevabile con immunohistochimica) è bassa (8). Per questo, secondo la classificazione WHO 2021, in neoplasie astrocitarie con caratteristiche istologiche di glioblastoma insorte in pazienti che abbiano 55 anni o più, in assenza di storia pregressa di glioma di basso grado e di localizzazione anatomica in strutture della linea mediana, l'assenza della mutazione IDH1 p.R132H determinata con immunohistochimica è sufficiente per la diagnosi di glioblastoma IDH-wild-

type (5). Al contrario, in neoplasie astrocitarie diffuse con caratteristiche istologiche di glioblastoma insorte in pazienti più giovani di 55 anni, o con storia pregressa di glioma di basso grado, o quando ci sia negatività immunoistochimica per la proteina ATRX, la negatività immunoistochimica per IDH1 p.R132H deve essere confermata tramite sequenziamento del DNA per escludere la presenza di altre mutazioni dei geni IDH1/2.

Principali diagnosi differenziali

Neoplasie astrocitarie diffuse di alto grado di tipo pediatrico

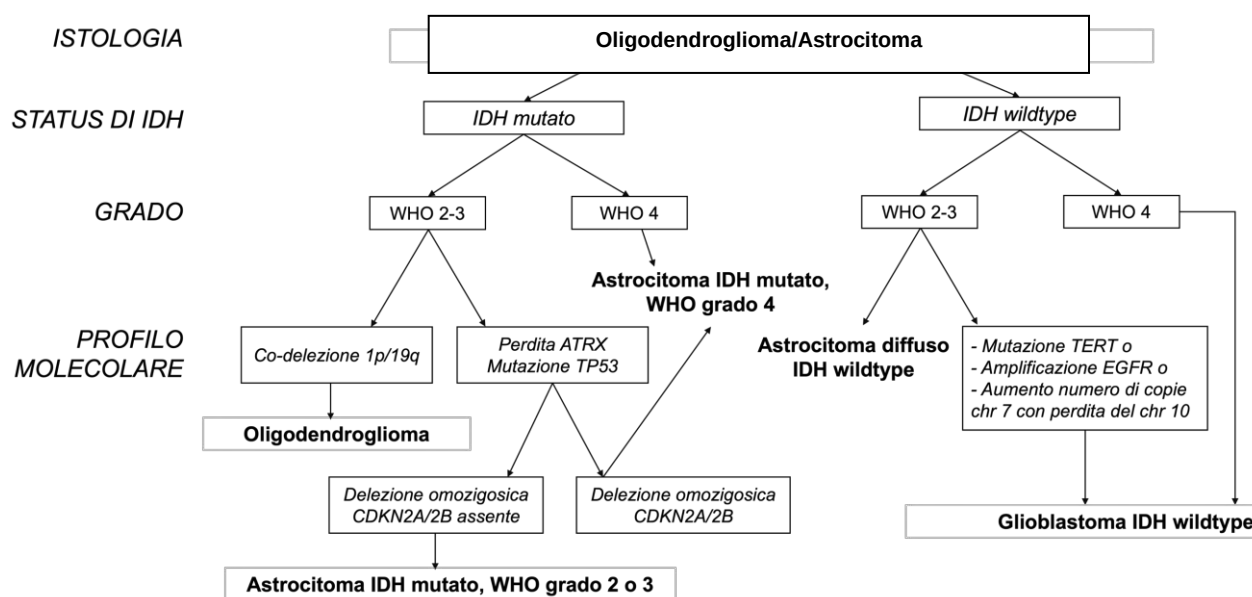
- Glioma diffuso H3 K27-alterato. Le neoplasie astrocitarie diffuse localizzate in strutture anatomiche della linea mediana devono essere differenziate dal glioma diffuso H3 K27-alterato, caratterizzato dalla presenza di mutazione K27M nel gene che codifica l'istone *H3* (5). La mutazione è caratterizzata dalla sostituzione della lisina in posizione 27 dell'istone *H3* isoforma 3 (*H3.3*) con una metionina (K27M); meno frequentemente, la sostituzione riguarda l'isoforma 1 (*H3.1*). La conseguenza di tale mutazione è la perdita di espressione della trimetilazione dell'istone *H3*, evidenziabile tramite immunocolorazione per la proteina *H3K27me3*. Questi tumori colpiscono esclusivamente le strutture encefaliche della linea mediana (talamo, tronco encefalico, midollo spinale) e sebbene siano prevalenti nella popolazione pediatrica, possono insorgere anche nell'adulto.
- Glioma diffuso emisferico H3 G34-mutato. In sede emisferica la principale diagnosi differenziale è il glioma diffuso emisferico H3 G34-mutato. Tale glioma è caratterizzato dalla mutazione del gene che codifica per l'istone *H3* (*H3F3A*), con la sostituzione della glicina (G) con l'arginina (R) (> 94% dei casi) o con la valina (V) (<6%) in corrispondenza di p.G35 (G34) dell'istone *H3.3* (5). Sono tumori prevalenti negli adolescenti e giovani adulti, sebbene possano insorgere anche nell'adulto.

Neoplasie astrocitarie diffuse di basso grado di tipo pediatrico

Sono più frequenti nei bambini e nei giovani adulti; tuttavia, possono insorgere anche in età più avanzate. Hanno un pattern di crescita di tipo infiltrativo, sono per definizione IDH-wild-type e caratterizzate da un decorso indolente. Esse presentano attivazione aberrante della via del segnale di RAS/MAPK, di solito dovuta

ad alterazioni dei geni BRAF e FGFR1, oppure a riarrangiamento dei geni MYB/MYBL1 (5). Il loro pattern diffusamente infiltrativo e l'assenza di mutazioni dei geni IDH le pone in diagnosi differenziale con i gliomi IDH wild-type morfologicamente di basso grado.

Figura 3.1 Diagnosi istologico-molecolare dei gliomi



Adattata da Gritsch et al. Cancer 2021 (9).

NB: la diagnosi di astrocitoma diffuso IDHwt senza le caratteristiche molecolari di glioblastoma è una rara entità. Per escludere la diagnosi di glioblastoma IDHwt è indispensabile eseguire l'analisi molecolare per amplificazione EGFR, mutazione TERT e guadagno del crom. 7 e perdita del crom. 10.

4. Neoplasie gliali

I gliomi a basso grado sono più frequenti dai 20 ai 40 anni, mentre i cosiddetti gliomi ad alto grado hanno un'insorgenza in genere più tardiva, dai 40 ai 70 anni. Oltre i 70 anni il glioblastoma multiforme è la forma più frequente.

5. Diagnosi e stadiazione

La risonanza magnetica (RM) è impiegata di routine nella diagnosi e nella gestione clinica dei pazienti con neoplasia cerebrale. Il protocollo di acquisizione RM dovrebbe fare riferimento alle raccomandazioni EORTC-NBTS (10), recentemente approvate dalla Società Europea di Neuroradiologia (ESNR) per l'imaging dei gliomi (11). Il protocollo RM standardizzato dovrebbe comprendere immagini anatomiche equivalenti e confrontabili tra esami, acquisite sui piani assiale, coronale e/o sagittale, e specificamente: sequenze bidimensionali T2-pesate e FLAIR (spessore della sezione ≤ 4 mm), sequenze pesate in diffusione (DWI) con *b-value* massimo di 1000 s/mm^2 e immagini tridimensionali T1-pesate acquisite in sovrapponibilità spaziale prima e dopo la somministrazione del mezzo di contrasto (di seguito denominato gadolinio). Il coefficiente di diffusione apparente (ADC) derivato dalle sequenze DWI contribuisce a stimare la cellularità del tumore e la microstruttura tumorale attraverso la misura dello spostamento dei protoni legati alle molecole d'acqua (12). Le sequenze FLAIR tridimensionali, usate di routine sulle apparecchiature RM più recenti, sono fortemente raccomandate nello studio dei pazienti con neoplasie cerebrali, specialmente per consentire il passaggio alle misurazioni volumetriche tumorali nella valutazione della risposta alla terapia (10). Sono da ritenersi utili sequenze pesate in suscettibilità magnetica (SWI) che contribuiscono a rilevare pregressi sanguinamenti intralassionali, calcificazioni o segni di neoangiogenesi tumorale; qualora non disponibili, devono essere sostituite da sequenze assiali Gradient-Echo T2*.

Salvo rare eccezioni (ad es. l'astrocitoma pilocitico), l'enhancement dopo somministrazione di gadolinio è tipico delle forme ad alto grado, e l'area tumorale viene misurata come prodotto dei due diametri perpendicolari maggiori del tessuto dotato di enhancement nelle immagini T1 pesate dopo gadolinio (13). Per le neoplasie gliali a basso grado, usualmente prive di enhancement, la definizione del diametro tumorale è più controversa,

e generalmente eseguita con il metodo dei diametri perpendicolari sulle aree di alterato segnale nelle immagini T2 o FLAIR, anche se il confine fra tumore ed edema è spesso difficilmente riconoscibile (14).

Oltre alle sequenze RM convenzionali, tecniche avanzate come la spettroscopia protonica di risonanza magnetica o la perfusione RM aggiungono informazioni metaboliche ed emodinamiche rilevanti per la diagnosi e la classificazione delle neoplasie cerebrali, così come la valutazione della risposta al trattamento (vedi oltre) (12).

La spettroscopia RM è una modalità non invasiva in grado di fornire informazioni metaboliche *in vivo* del tessuto cerebrale in esame registrando segnali (picchi) ordinati secondo un asse cartesiano in funzione della specificità molecolare. Il grafico che si ottiene (“spettro”) è funzione della presenza e della distribuzione quantitativa di metaboliti idrogenati d’interesse quali NAA (N-acetilaspato: marker neuro-assonale, elevato nel tessuto sano) e della Cho (colina: marker di turnover di membrane/cellularità, elevata nei tessuti tumorali). Possono essere identificati numerosi altri metaboliti d’interesse quali lipidi, macromolecole, lattati, mio-inositolo e Glx (glutammato e glutamina). La MRS può contribuire a caratterizzare il tessuto neoplastico sulla base della composizione e dei rapporti tra i principali metaboliti idrogenati, ed è pertanto utile nel monitoraggio della crescita neoplastica e della risposta alla chemioterapia e radioterapia. Può essere di ausilio ai fini del riscontro precoce delle recidive, oppure per la diagnosi differenziale fra recidiva/progressione di malattia tumorale e radionecrosi. Più recentemente questa tecnica, tramite acquisizioni specifiche e analisi quantitative, è stata utilizzata per la rilevazione non invasiva dell’accumulo intratumorale di 2-idrossiglutarato (2HG) nei gliomi cerebrali, correlato alla presenza e alla distribuzione spaziale di cellule tumorali gliali con mutazioni IDH1 e IDH2 (12).

La perfusione RM è una tecnica in grado di quantificare le modificazioni del tessuto tumorale associate alla neoangiogenesi, che correlano con la malignità e la maggiore aggressività biologica (12). La tecnica di perfusione T2* o DSC (Dynamic susceptibility contrast) è il metodo di perfusione più utilizzato nella caratterizzazione dei gliomi cerebrali (11) e permette di stimare il parametro rCBV (volume ematico cerebrale relativo), che viene considerato un marker di angiogenesi predittivo del grado e della prognosi dei pazienti con gliomi cerebrali. Questa tecnica ha dimostrato un’elevata accuratezza diagnostica nella differenziazione tra effetti del trattamento e progressione di malattia in recenti metanalisi (15). Inoltre, l’aumento di rCBV nei gliomi di basso grado pre-trattamento si è dimostrato predittivo dell’assenza della mutazione IDH (12). L’utilizzo di altre

metodiche di perfusione RM, quali la perfusione T1 o DCE (Dynamic Contrast) o l'ASL (arterial spin labeling) è allo stato attuale meno diffuso e standardizzato nella pratica clinica (11).

Tecniche avanzate RM come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la trattografia RM con sequenze di diffusione tensoriale (DTI) vengono utilizzate nella pianificazione prechirurgica dei gliomi cerebrali. Queste tecniche possono fornire informazioni rilevanti per la mappatura dell'organizzazione anatomo-funzionale delle aree corticali eloquenti e delle connessioni sottocorticali in prossimità della lesione tumorale (16).

L'imaging *molecolare* con tomografia a emissione di positroni (PET) utilizza vari traccianti per rilevare e quantificare processi biologici come la proliferazione cellulare, la biosintesi delle membrane, il consumo di glucosio e l'assorbimento di traccianti analoghi degli aminoacidi. I traccianti PET utilizzati nella pratica clinica includono [18F]-2-fluoro-2-deossi-D-glucosio (18F-FDG), [11C-metil]-metionina (11C-MET), O-(2-[18F]-fluoroetil)-L-tirosina (18F-FET) e 3,4-diidrossi-6-[18F]-fluoro-L-fenilalanina (18F-FDOPA). L'utilizzo della PET nei gliomi cerebrali dovrebbe fare riferimento alle recenti raccomandazioni RANO (13). In particolare, nella valutazione post-trattamento, la comparsa di aree di enhancement nella RM convenzionale di pazienti che raggiungono la remissione completa dopo terapia di prima linea non sempre corrisponde a ripresa di malattia poiché anche le aree di radionecrosi possono presentare un danno di barriera e assumere così il gadolinio. In questo contesto, l'utilizzo della PET con traccianti aminoacidici (11C-MET, 18F-FET) può essere utile nel differenziare il tumore metabolicamente attivo dal tessuto necrotico o cicatriziale "freddo" (17). Questi traccianti aminoacidici sono stati utilizzati anche nei gliomi a basso grado per identificare aree a maggior aggressività biologica metabolicamente attive nel contesto del tessuto tumorale. L'utilizzo della PET con 18F-FDG non costituisce uno strumento adeguato allo studio dei tumori cerebrali primitivi.

L'impiego della PET con 18F-FDG o della TC *whole-body* può invece essere utile in fase diagnostica nell'identificazione di tumori sistemici in caso di metastasi cerebrali da tumore primitivo ignoto.

A parte l'indagine neuroradiologica, non si applicano ulteriori esami di stadiazione nelle neoplasie gliali (unica eccezione: i tumori ependimali, in cui la stadiazione deve comprendere l'esecuzione di un esame citologico del liquor, ottenuto con una puntura lombare, e l'esecuzione di una RM di tutto il midollo spinale).

6. Valutazione della risposta

Attualmente in neuro-oncologia si ritiene che il tempo libero da progressione di malattia (espresso sia come tempo mediano libero da progressione [PFS] che come percentuale di pazienti non progrediti a 6 mesi [PFS-6]) sia un criterio più oggettivo di valutazione dell'efficacia dei trattamenti chemioterapici per gli studi di fase II rispetto ai tassi di risposta, in quanto l'entità della risposta radiologica è spesso controversa; inoltre i parametri PFS e PFS-6, al contrario della sopravvivenza globale, non risentono degli eventuali reinterventi o trattamenti di seconda o terza linea (18).

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 criteri per la valutazione della risposta in neuro-oncologia (RANO) (13-14). Questi criteri sono stati proposti in seguito al riscontro di quadri neuroradiologici particolarmente complessi, quali le pseudoprogressioni e la valutazione della risposta nei pazienti trattati con farmaci antiangiogenetici (in grado quindi di diminuire l'entità dell'enhancement indipendentemente dalla variazione dimensionale della massa tumorale). Tali criteri prevedono, in aggiunta a quanto già descritto nei precedenti criteri di Macdonald (1990), anche la valutazione delle sequenze T2/FLAIR, la valutazione dei campi dell'eventuale radioterapia, il tempo intercorso dal completamento della stessa, e prendono in considerazione un massimo di 5 lesioni.

Tabella 6.1 Criteri di valutazione della risposta

	Criteri di Macdonald	Criteri RANO
Remissione completa (RC)	Scomparsa dell'enhancement contrastografico patologico del tumore su scansioni TC o RM eseguite a distanza di almeno 4 settimane, in assenza di terapia steroidea e in presenza di una clinica neurologica stabile o migliorata.	Richiede <u>tutte</u> le seguenti condizioni: - scomparsa completa dell'enhancement contrastografico patologico del tumore, misurabile e non misurabile, su acquisizioni RM eseguite a distanza di almeno 4 settimane; - nessuna nuova lesione; - stabilità o miglioramento delle lesioni in T2/FLAIR, in assenza di terapia steroidea e in presenza di una clinica neurologica stabile o migliorata. Nota: i pazienti con malattia non misurabile solo non possono avere una risposta completa; la migliore risposta possibile è una malattia stabile.
Remissione parziale (RP)	Riduzione >50% dell'area neoplastica dotata di enhancement patologico (misurata come prodotto dei diametri perpendicolari maggiori), in presenza di terapia steroidea stabile o ridotta e di una clinica neurologica stabile o migliorata.	Richiede <u>tutte</u> le seguenti condizioni: - riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale dell'area neoplastica dotata di enhancement patologico (misurata come somma dei prodotti dei diametri perpendicolari maggiori di tutte le lesioni misurabili) su acquisizioni RM eseguite a distanza di almeno 4 settimane; - nessuna progressione della malattia non misurabile; - nessuna nuova lesione; - stabilità o miglioramento delle lesioni in T2/FLAIR con terapia steroidea a dosaggio uguale o inferiore (non superiore) rispetto alla scansione RM basale; - clinica neurologica stabile o migliorata. Nota: i pazienti con malattia non misurabile non possono avere una risposta parziale; la migliore risposta possibile è una malattia stabile.
Progressione di malattia (PD)	Aumento >25% dell'area neoplastica dotata di enhancement patologico (misurata come prodotto dei diametri perpendicolari maggiori) o comparsa di nuovo tumore alla TC/RM, in presenza di terapia steroidea stabile o aumentata e di una clinica neurologica deteriorata.	Definito da una <u>qualsiasi</u> delle seguenti condizioni: - aumento $\geq 25\%$ della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari di tutte le lesioni misurabili dotate di enhancement patologico rispetto alla misurazione del tumore ottenuta al basale o alla migliore risposta dopo l'inizio della terapia, in presenza di terapia steroidea stabile o aumentata; - aumento significativo delle lesioni in T2/FLAIR a dosi stabili o aumentate di corticosteroidi rispetto alla scansione basale o alla migliore risposta dopo l'inizio della terapia non dovuta a comorbidità (ad es. danno post-attinico, demielinizzazione, danno ischemico, infezioni, convulsioni, cambiamenti postoperatori o altri effetti del trattamento); - qualsiasi nuova lesione; - chiaro deterioramento clinico non attribuibile a cause diverse dal tumore (ad es. convulsioni, effetti avversi dei farmaci, complicazioni della terapia, eventi cerebrovascolari, infezioni, ecc.) o modificazioni del dosaggio della terapia steroidea; - mancata rivalutazione RM per deterioramento delle condizioni cliniche o decesso; - chiara progressione della malattia non misurabile.
Malattia stabile (SD)	Tutte le altre situazioni evidenziate alla TC/RM eseguita almeno 2 mesi dopo l'inizio del trattamento.	Richiede <u>tutte</u> le seguenti condizioni: - non si qualifica come risposta completa, risposta parziale o progressione; - lesioni in T2/FLAIR stabili in presenza di terapia steroidea stabile o ridotta rispetto alla scansione RM basale.

Tuttavia, i criteri RANO risultano in parte difficilmente riproducibili (ad es. non viene specificata l'entità dell'incremento lesionale nelle sequenze T2/FLAIR necessaria per descrivere una progressione di malattia). Inoltre, i rilievi morfologici evidenziati dalle sequenze RM convenzionali sono influenzati da effetti del trattamento radiante, danni vascolari e flogosi. Pertanto, la valutazione della risposta ai trattamenti con antiangiogenetici in neuro-oncologia permane di estrema difficoltà, e anche gli endpoint storici utilizzati in quest'ambito (PFS-6) ne risultano influenzati.

È stato pertanto proposto di utilizzare come endpoint primario per gli studi di fase II il tasso di pazienti vivi a 6 o 9 mesi (OS-6 e OS-9) in quanto la sopravvivenza, a oggi, è l'unico dato obiettivamente certo dopo trattamento con antiangiogenetici (19).

7. Terapia chirurgica dei gliomi

Quesito 1. Nei pazienti con glioma in relazione alla sede e alle condizioni cliniche del paziente è indicata la resezione più estesa possibile?

Dei 16.190 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 record sono stati recuperati in full-text e inclusi per rispondere al quesito (2 studi osservazionali e 2 revisioni sistematiche).

Lo studio pubblicato da Laws et al. 2003 (20) è stato condotto in termini di studio prospettico longitudinale su un campione di 788 pazienti affetti da gliomi maligni (gradi III e GBM) di nuova diagnosi. Lo studio aveva come obiettivo la valutazione della sopravvivenza alla luce del trattamento e ha evidenziato che la sopravvivenza mediana dei pazienti con glioblastoma è stata di 40,9 settimane. L'analisi multivariata ha evidenziato che la resezione verso la sola biopsia (27,0 vs 45,3 mesi; $p < 0,0001$), un'età inferiore ai 60 anni ($p < 0,0001$) e un KPS superiore a 70 ($p = 0,003$) erano associati, in modo statisticamente significativo, a un aumento della sopravvivenza.

Ulteriore conferma del ruolo chirurgico viene da una recente revisione sistematica e metanalisi (Brown et al. 2016) (21). La letteratura recente suggerisce che, quando fattibile, una resezione chirurgica sovramarginale nel glioblastoma potrebbe essere in grado di prolungare ulteriormente la PFS senza incrementare il tasso di complicanze chirurgiche (22), mentre un effettivo incremento dell'OS con la resezione sovramarginale non è stato dimostrato (23).

I benefici di un approccio chirurgico “radicale” sono molteplici: produce un sensibile miglioramento clinico alleviando i sintomi dovuti ad aumentata pressione endocranica e a compressione; riduce il carico tumorale, aumentando l'ossigenazione del residuo con conseguente potenziamento della risposta alla radioterapia; un minore residuo tumorale rallenta inoltre la comparsa di chemio-resistenza. Un'analisi retrospettiva su 416 pazienti affetti da glioblastoma ha evidenziato come l'asportazione di almeno il 98% della lesione macroscopica produca un vantaggio significativo di sopravvivenza: 13 mesi al di sopra di tale soglia verso 8,8 mesi al di sotto della stessa (24). Una recente revisione di studi pubblicati tra il 1990 e il 2008 relativi a gliomi di alto e basso grado, pur basata su dati di limitata qualità (ampio periodo di osservazione, miglioramento delle tecniche chirurgiche nel tempo, eterogeneità negli studi presi in considerazione), ha evidenziato che a una chirurgia estesa corrisponde un outcome più favorevole (25). Bisogna anche considerare che sono le neoplasie a carico

di strutture critiche, gravate per sé da una prognosi peggiore, a non essere suscettibili di chirurgia radicale (26). Per limiti etici non si avrà alcuno studio randomizzato di confronto tra chirurgia radicale e non radicale. Tuttavia, una reale radicalità microscopica non è ottenibile; le cellule gliomatose hanno, infatti, spiccata capacità infiltrativa e sono presenti fino a vari centimetri oltre il confine macroscopico della lesione; la recidiva post-chirurgica è frequente, anche in assenza di residui radiologicamente evidenti, e nell'80% dei casi avviene in prossimità del cratere chirurgico.

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

Di recente due studi del gruppo RANO hanno valutato in maniera accurato l'impatto dell'estensione chirurgica sulla prognosi (Karschnia P, Neuro Oncol. 2023;25(5):940-54. Karschnia P, Neuro Oncol. 2023;25(9):1672-85).

Limiti: Ampio periodo di osservazione, miglioramento delle tecniche chirurgiche nel tempo, eterogeneità negli studi presi in considerazione.

Bilancio beneficio/danno: Tenuto conto dei benefici derivanti dall'analisi istologica, dalla biologia molecolare e dalla rimozione di lesioni endocraniche occupanti spazio a livello endocranico si ritiene favorevole il bilancio rischio/beneficio.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La resezione chirurgica dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione; dovrebbe essere la più estesa possibile, in relazione alla sede e alle condizioni cliniche del paziente (20-25)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

8. Glioblastoma IDH wild-type o astrocitoma IDH-mutato grado 4 di nuova diagnosi

Il glioblastoma è la neoplasia cerebrale più aggressiva e più frequente: la sua incidenza media è di 5-8 casi ogni 100.000 abitanti e rappresenta il 54% rispetto al totale di tutti i gliomi diagnosticati (27-28).

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

I pazienti affetti da glioblastoma trattati con temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia possono presentare alla prima RM di rivalutazione, eseguita a un mese dal termine del trattamento concomitante, una pseudoprogressione in circa il 22-31% dei casi (29-30). Tale quadro, presumibilmente legato a fenomeni di necrosi indotta dai trattamenti citotossici, è correlato alla metilazione del gene *MGMT*.

Quesito 2. Nei pazienti con meno di 70 anni alla radioterapia (60 Gy/30 frazioni) dovrebbe essere associato un trattamento con temozolomide concomitante (75 mg/m²/die) e adiuvante (150-200 mg/m² per 5 giorni, ogni 28)?

Dei 504 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text. Trattasi di studio randomizzato di fase III che è stato incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Stupp et al. 2005 (31) è stato condotto in termini di studio randomizzato con disegno di tipo sperimentale (comparativo di superiorità di fase III) su un campione di 573 pazienti. I principali criteri di selezione erano:

- Pazienti con nuova diagnosi istologica di GBM.
- Età compresa tra i 18 e i 70 anni.
- Performance status ≤ 2 .

Lo studio aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia (60 Gy/30 F) (trattamento sperimentale) vs la radioterapia (60 Gy/30 F) (trattamento standard).

Gli outcome analizzati erano:

- Sopravvivenza (endpoint primario).
- Progression free survival, safety e qualità di vita (endpoint secondari).

Lo studio ha evidenziato che la sopravvivenza mediana è stata di 14,6 mesi nel braccio con temozolomide concomitante e adiuvante radioterapia verso 12,1 mesi nel braccio standard. L'hazard ratio (HR) per il rischio di morte nel braccio sperimentale è stato di 0,63 (IC95% 0,52-0,75; $p < 0,001$).

La PFS mediana è stata di 6,9 mesi (IC95% 5,8-8,2) con il trattamento sperimentale e 5,0 mesi (IC95% 4,2-5,5) con il trattamento standard (HR 0,54 [IC95% 0,45-0,64]; $p < 0,001$). Il trattamento sperimentale ha dimostrato una tossicità ematologica di grado 3-4 nel 7% dei pazienti.

Un successivo aggiornamento dei dati dopo un più lungo follow-up mediano (45,9 mesi) ha confermato che l'aggiunta di temozolomide alla radioterapia è in grado di produrre un vantaggio significativo, con una sopravvivenza a 2,3 e 4 anni pari all'11,2, 4,3 e 3,8% nel braccio della sola radioterapia rispetto al 27,3, 16,7 e 12,9% nel braccio del trattamento concomitante ($p > 0,0001$).

Limiti: Lo studio era limitato alla popolazione di pazienti con GBM di età inferiore a 70 anni (indirectness).

Bilancio beneficio/danno: Considerati i potenziali benefici derivanti dalla terapia con temozolomide concomitante e adiuvante alla RT e valutati i potenziali rischi derivanti dalla terapia, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con meno di 70 anni l'associazione di un trattamento con temozolomide concomitante e adiuvante alla radioterapia dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (31)	Forte a favore
COI: A.A. Brandes si è astenuta dalla votazione della raccomandazione		

Come da criteri dello studio randomizzato in corso di terapia concomitante è raccomandata la profilassi con sulfametoxazolo/trimetoprim o pentamidina per ridurre il rischio di polmoniti da *Pneumocystis carinii* (31).

Quesito 3. Nel caso di pazienti con GBM con malattia in atto e responsiva ai trattamenti al termine dei 6 cicli di temozolomide adiuvante, può essere preso in considerazione un prolungamento della chemioterapia di mantenimento con temozolomide fino a 12 cicli?

Dei 1240 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Blumenthal et al. 2008 (32), condotto in termini di analisi combinata di studi clinici con un campione di 624 pazienti osservati in 4 studi randomizzati relativi a soggetti con glioblastoma di nuova diagnosi, aveva come obiettivo il confronto fra trattamento con temozolomide adiuvante fino a 6 mesi vs esteso oltre 6 mesi, condotto sugli outcome sopravvivenza e tempo libero da progressione.

Lo studio ha evidenziato un aumento della PFS con il trattamento esteso oltre i 6 mesi (HR 0,80 [0,65-0,98]; $p=0,03$), maggiormente accentuato per i pazienti con MGMT metilato (HR 0,65 [0,50-0,85]; $p < 0,01$). La sopravvivenza non è risultata statisticamente differente fra i due gruppi (HR 0,92 [0,71-1,19]; $p=0,52$).

Non sono disponibili dati sulle tossicità nei due gruppi.

Limiti: Rischio di selection bias per potenziale disomogeneità fra i 2 gruppi (numericamente superiori i pazienti con MGMT metilato e che non assumevano corticosteroidi nel braccio gruppo <6 mesi, numericamente superiori i pazienti con PS=0 nel gruppo >6 mesi).

Bilancio beneficio/danno: Considerati i potenziali benefici in termini di PFS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nel caso di malattia in atto e responsiva ai trattamenti al termine dei 6 cicli di temozolomide adiuvante, può essere preso in considerazione un prolungamento della chemioterapia di mantenimento con temozolomide fino a 12 cicli (32)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 4 GRADE. Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi l'utilizzo del device NovoTTF potrebbe essere applicato nella pratica clinica?

RACCOMANDAZIONE: L'utilizzo del device NovoTTF nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

L'utilizzo del device NovoTTF nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi dopo il trattamento chemio-radioterapico concomitante e in aggiunta a temozolomide di mantenimento è stato valutato in uno studio randomizzato, in aperto, di fase III. Lo studio era stato disegnato per valutare l'efficacia e la safety del device NovoTTF in combinazione con temozolomide di mantenimento per il trattamento del glioblastoma dopo il trattamento chemio-radioterapico. Alla fine del trattamento con temozolomide e radioterapia, i pazienti venivano randomizzati (rapporto 2:1) a ricevere la terapia di mantenimento standard con temozolomide da sola o in aggiunta al device.

Sono stati riportati i risultati dell'analisi finale dello studio su 695 pazienti randomizzati (466 nel braccio NovoTTF e temozolomide, e 229 nel braccio sola temozolomide), con un follow-up mediano di 40 mesi ed un follow-up minimo di 24 mesi. Endpoint primario dello studio era la PFS, endpoint secondario dello studio era la OS, entrambe analizzate nella popolazione intention-to-treat. La PFS mediana è stata di 6,7 mesi (IC95% 6,1-8,1 mesi) nel braccio sperimentale e 4,0 mesi (IC95% 3,8-4,4 mesi) nel braccio standard (HR 0,63 [IC95% 0,52-0,76]; $p < 0,001$), mentre l'OS mediana è stata di 20,9 mesi (IC95% 19,3-22,7 mesi) nel braccio sperimentale e 16,0 mesi (IC95% 14,0-18,4 mesi) nel braccio standard (HR 0,63 [IC95% 0,53-0,76]; $p < 0,001$) (33).

Un'analisi secondaria dello stesso studio, pubblicata nel 2018, ha indagato la differenza in termini di qualità della vita fra i due bracci, evidenziando l'assenza di significative differenze in termini di global health status valutato tramite il questionario EORTC QLQ-C30 (34).

Qualità delle prove

La certezza globale delle prove è stata giudicata MODERATA a causa di alto rischio di performance o detection bias.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

NOTA DEL PANEL:

Il trattamento con il device NovoTTF in combinazione con temozolomide in pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma non è rimborsato in Italia da parte del SSN ma con richieste "ad personam" eseguite dal clinico ed eventualmente accettate e rimborsate dalle ASL. L'assenza di rimborsabilità del trattamento a carico del SSN ha avuto un impatto significativo sul risultato finale della raccomandazione in quanto ciò può generare una disparità a livello nazionale nell'uso di questo trattamento (dovuto alla differente rimborsabilità a livello nazionale); inoltre, la richiesta di rimborsabilità alle ASL comporta un impegnativo iter burocratico per i clinici e per le ASL/Enti locali.

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 5. Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi e metilazione del gene MGMT la combinazione di lomustina e temozolomide può essere associata a radioterapia?

Dei 241 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text. Trattasi di 1 RCT che è stato incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Herrlinger et al. 2019 (35) è stato condotto in termini di singolo studio (CeTeG/NOA-09) con disegno di tipo sperimentale (comparativo di superiorità), randomizzato, multicentrico, di fase III su un campione di 141 pazienti.

I principali criteri di selezione erano:

- Glioblastoma di nuova diagnosi e metilazione del gene MGMT.
- Età compresa tra i 18 e i 70 anni.
- Karnofsky performance score (KPS) $\geq 70\%$
- Nessuna precedente chemio o radioterapia.

Lo studio aveva come obiettivo il confronto fra l'associazione di radioterapia + lomustina e temozolomide vs trattamento standard (radioterapia + temozolomide concomitante + temozolomide di mantenimento) da condurre sugli outcome:

- Sopravvivenza (OS) a 2 anni (endpoint primario).
- Sopravvivenza libera da progressione (PFS), tassi di risposta valutati secondo i criteri RANO modificati nei pazienti con asportazione chirurgica parziale e documentato residuo lesionale post-operatorio, frequenza dei ritardi oltre le 2 settimane nell'avvio dei cicli di chemioterapia, e valutazione della tossicità acuta (endpoint secondari).

Lo studio ha evidenziato che non era presente il dato relativo all'endpoint principale (OS a 2 anni). Nella modified intention-to-treat population (n=129) l'OS era 48,1 (braccio sperimentale: RT + lomustina + temozolomide) vs 31,4 mesi (braccio standard); $p=0,0461$. Nell'analisi multivariata includendo Centro e RPA: HR 0,60 (IC95% 0,35-1,03; $p=0,0641$). Nella popolazione in esame l'HR per la sopravvivenza non era statisticamente significativo (HR 0,60; IC95% 0,35-1,03; $p=0,0641$). Nella modified intention-to-treat population (n=129): PFS 16,7 (braccio sperimentale: RT + lomustina + temozolomide) vs 16,7 mesi (braccio standard); HR 0,91; IC95% 0,57-1,44; $p=0,4113$.

Per quanto riguarda il profilo di tossicità il tasso di pazienti con eventi avversi di grado 3-4 è stato più alto nei pazienti trattati con lomustina-temozolomide (59% [36% con eventi avversi ematologici]) rispetto ai pazienti trattati con temozolomide (51% [29% con eventi avversi ematologici]).

Limiti: Sono state rilevate le seguenti limitazioni: popolazione campionaria molto limitata (imprecisione), non disponibile il dato di OS a 2 anni (endpoint primario), sbilanciamento tra i due bracci di trattamento per quanto riguarda le classi RPA (rischio di selection bias).

Bilancio beneficio/danno: Considerati i potenziali benefici derivanti dalla terapia (che risultano anche difficilmente interpretabili in considerazione dei limiti dello studio) e valutati i potenziali rischi legati alla tossicità, si stima il rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi e metilazione del gene MGMT la combinazione di lomustina e temozolomide associata a radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione (35)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

8.1 Aspetti di biologia molecolare

Quesito 6. Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi è indicata la valutazione dello stato di metilazione del gene MGMT?

Dei 2751 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Hegi et al. 2005 (36) rappresentava l'analisi centralizzata dello stato di metilazione di MGMT all'interno dello studio randomizzato di fase III EORTC/NCIC di confronto tra temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia verso sola radioterapia, su un campione di 307 su 573 pazienti con glioblastoma inclusi nello studio (53,6%). I criteri di selezione dello studio erano quelli dello studio di fase III:

- Pazienti con nuova diagnosi istologica di GBM.
- Età compresa tra i 18 e i 70 anni.
- Performance status ≤ 2 .

Quest'analisi aveva l'obiettivo di valutare se la metilazione di MGMT nel GBM fosse associata a un beneficio dal trattamento con temozolomide in termini di PFS e OS ed ha evidenziato che lo stato di metilazione di MGMT è un **fattore prognostico** indipendentemente dal trattamento ($p < 0,001$; HR 0,45; IC95% 0,32-0,61).

I pazienti con MGMT metilato hanno dimostrato inoltre un beneficio sulla sopravvivenza se trattati con temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia, con una sopravvivenza mediana di 21,7 mesi (IC95% 17,4-30,4), rispetto a 15,3 mesi (IC95% 13,0-20,9) dei pazienti che hanno ricevuto sola radioterapia ($p=0,007$). Nei pazienti non metilati si è dimostrata una lieve e non significativa differenza di sopravvivenza tra i due gruppi di trattamento.

Limiti: Erano disponibili dati sui 307/573 pazienti inclusi nello studio di fase III (**imprecisione**).

Bilancio beneficio/danno: La determinazione dello stato di metilazione di MGMT è a scopo prognostico per il paziente, pertanto il bilancio rischio/beneficio è considerato positivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi la valutazione dello stato di metilazione di MGMT può essere presa in considerazione come opzione di prima scelta (36)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

In uno studio condotto da Brandes et al. nel 2009 (37) è stato osservato il cambiamento del pattern di recidiva dopo trattamento combinato di radiochemioterapia. Storicamente è noto che dopo radioterapia la recidiva di malattia fuori campo di irradiazione avvenga in circa il 5% dei pazienti trattati. Dopo trattamento concomitante e adiuvante circa il 20% dei pazienti possono sviluppare una recidiva di malattia al di fuori del campo di radioterapia. Questo studio evidenzia che la recidiva fuori campo è più tardiva rispetto alla recidiva locale, e che questo fenomeno risulta essere maggiormente frequente nei pazienti che presentano la metilazione di MGMT.

8.2 Utilizzo di Wafers di carmustina (Gliadel)

Quesito 7 GRADE. Nei pazienti con lesione cerebrale radiologicamente compatibile con glioblastoma di nuova diagnosi è raccomandabile l'impianto di Gliadel?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con lesione cerebrale radiologicamente compatibile con glioblastoma di nuova diagnosi l'impianto di Gliadel <u>non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.</u>
Forza della raccomandazione: FORTE A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Esiste un solo RCT disponibile datato 2003 (38). In tale RCT l'outcome overall survival non è statisticamente significativo nel sottogruppo dei glioblastomi. Inoltre, si evidenzia un aumento significativo dell'ipertensione endocranica e della perdita di liquor cerebrospinale nei pazienti sottoposti a trattamento sperimentale (Gliadel).

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

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

Qualità delle prove:

La qualità globale delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** in quanto lo studio analizzato era affetto da numerosi rischi di bias. L'allocazione dei pazienti ai bracci di trattamento è stata eseguita all'interno di ogni centro partecipante (trial multicentrico); questo potrebbe aver portato a uno sbilanciamento dei fattori prognostici sfavorevoli (sesso maschile ed età avanzata) più frequenti nel braccio trattato con placebo. L'analisi del sottogruppo di glioblastomi non era pianificata e il risultato relativo all'overall survival risultava essere impreciso (ampio intervallo di confidenza e inclusione del non effetto).

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

8.3 Nuovi farmaci

Quesito 8. Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi bevazicumab può essere associato a radioterapia e temozolomide?

Dei 335 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 record sono stati recuperati in full-text. Trattasi di 2 RCT che sono stati inclusi per rispondere al quesito.

Gli studi pubblicati da Chinot et al. 2014 (39) e Gilbert et al. 2014 (40) avevano entrambi un disegno di tipo sperimentale randomizzato comparativo di fase III di superiorità su un campione, rispettivamente, di 921 pazienti (Chinot [AVAGlio]) e 978 pazienti (Gilbert [RTOG 0825]), con criteri di selezione:

- Chinot: pazienti ≥ 18 anni con nuova diagnosi di glioblastoma, ECOG performance status ≤ 2 .
- Gilbert: pazienti ≥ 18 anni con nuova diagnosi di glioblastoma, Karnofsky performance status ≥ 70 .

In entrambi gli studi l'obiettivo era il confronto fra temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia + placebo (braccio standard) e temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia + bevacizumab (braccio sperimentale) da condurre sugli outcome PFS e OS.

Entrambi gli studi hanno evidenziato un vantaggio di PFS nel gruppo trattato con l'aggiunta di bevacizumab rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo: nello studio di Chinot 10,6 mesi vs 6,2 mesi (HR 0,64 [IC95% 0,55-0,74]; $p < 0,001$) e nello studio di Gilbert 10,7 mesi vs 7,3 mesi (HR 0,79).

La sopravvivenza è risultata sovrapponibile per entrambi gli studi. Nello studio di Chinot la sopravvivenza è risultata sovrapponibile nei due gruppi (HR 16,8 mesi verso 16,7 mesi; 0,88; IC95% 0,76-1,02; $p=0,10$). Nello studio di Gilbert: OS mediana 15,7 vs 16,1 mesi (HR 1,13).

Entrambi gli studi hanno evidenziato un aumento del profilo di tossicità dall'aggiunta di bevacizumab con un aumento degli eventi avversi grado 3, con maggior incidenza di eventi tromboembolici, sanguinamento, deiscenza delle ferite e scompenso cardiaco congestizio.

Limiti: In questi studi erano includibili anche pazienti con età >70 anni, per i quali si usano trattamenti radio-terapici ipofrazionati (indirectness).

Bilancio beneficio/danno: Considerata l'assenza di benefici in termini di OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi bevacizumab associato a radioterapia e temozolomide non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (39-40)	Condizionata a sfavore
COI: A.A. Brandes si è astenuta dalla votazione della raccomandazione		

Cilengitide

La cilengitide, un inibitore delle integrine, è stata sviluppata mediante due studi, il primo su pazienti metilati (CENTRIC, fase III) (41), il secondo su pazienti non metilati (CORE, fase I/II) (42).

Quesito 9. Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi è indicato l'uso di cilengitide in associazione a radioterapia e temozolomide?

Dei 24 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Stupp et al. 2014 (41) è stato condotto in termini di singolo studio randomizzato con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità su un campione di 545 pazienti (272 nel braccio sperimentale trattati con cilengitide [analisi per protocollo anche della tossicità possibile in 263 pazienti] e 273 nel gruppo di trattamento standard [analisi per protocollo anche della tossicità in 258 pazienti]). I principali criteri di selezione erano:

- Diagnosi istologica di glioblastoma, con metilazione del promotore MGMT determinata con metodo quantitativo PCR dal laboratorio centralizzato.
- Sottoposti a chirurgia parziale o radicale.
- Età maggiore di 18 anni.

Lo studio aveva come obiettivo il confronto fra radioterapia (60 Gy in 30 frazioni) associata a temozolomide concomitante e adiuvante per 6 cicli (trattamento standard) vs lo stesso trattamento associato a cilengitide (2000 mg e.v., 2 volte a settimana) a partire da una settimana prima dell'inizio della radioterapia fino ad un massimo di 18 mesi in caso di mancata progressione (trattamento sperimentale).

Gli outcome esaminati sono stati:

- Obiettivo primario: sopravvivenza globale.
- Obiettivi secondari:
 - a. la sopravvivenza libera da progressione (definita come il tempo tra la randomizzazione e la prima evidenza di progressione definita secondo i criteri RANO);
 - b. la sicurezza del trattamento con valutazione del grado di tossicità secondo i criteri CTCAE 3.0.

Questo studio ha evidenziato che la sopravvivenza globale ottenuta è di 26,3 mesi in entrambi i gruppi (144 pazienti deceduti [IC95% 23,8-28,8] per il gruppo trattato con cilengitide e 138 pazienti deceduti [IC95% 23,9-34,7] per il braccio standard; $p=0,86$).

La sopravvivenza libera da progressione è stata di 10,6 mesi nel gruppo trattato con cilengitide (193 pazienti [IC95% 8,2-13,4]) e 7,9 mesi nel gruppo di trattamento standard (195 pazienti [IC95% 5,9-12,5]), con una *p* non significativa (*p*=0,41); la valutazione della recidiva da parte di una commissione esterna non differiva in maniera sostanziale dalla valutazione interna.

Le tossicità sono sostanzialmente sovrapponibili in entrambi i bracci di trattamento. Entrambi i trattamenti sono gravati da tossicità G3-4: in 169 pazienti (64%) nel gruppo trattato con cilengitide e 158 (61%) nel gruppo con trattamento convenzionale; gli eventi tromboembolici (G3-4) sono più frequenti nel gruppo cilengitide (35 pazienti: 13%) che nel gruppo con trattamento convenzionale (23 pazienti: 9%). La frequenza di emorragia di grado 3-4 è simile nei due gruppi (4 pazienti [2%] in entrambi i gruppi). Almeno un evento tossico serio si è verificato in 138 (52%) e in 115 (45%) pazienti rispettivamente del gruppo trattato con cilengitide e di quello con trattamento standard. Undici (4%) vs 9 (3%) eventi si sono conclusi con la morte rispettivamente nel gruppo trattato con cilengitide vs trattamento standard. Si sono avute 3 morti in ogni braccio correlate ai trattamenti. Nessuno dei pazienti morti nel braccio cilengitide aveva mielosoppressione; nel gruppo di controllo un paziente è deceduto per polmonite in corso di mielosoppressione, uno per polmonite dopo aver ripreso TMZ dopo pancitopenia e uno per shock settico senza mielosoppressione.

Non è chiaro il motivo per cui questo studio non abbia ottenuto i risultati ottenuti in considerazione dei precedenti studi di fase I e II, che invece erano stati degli studi positivi. Probabilmente, in considerazione della corta emivita, il farmaco si sarebbe dovuto somministrare in infusione continua piuttosto che 2 volte a settimana.

Limiti: Lo studio era in aperto per quanto riguarda il trattamento sperimentale. I pazienti sopra i 70 anni ricevevano comunque il trattamento con radioterapia con dosaggio non ipofrazionato (rischio di bias).

Bilancio beneficio/danno: Considerata l'assenza di benefici in termini di OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi con metilazione di MGMT, sottoposti a chirurgia parziale o radicale, la cilengitide associata a radioterapia e temozolomide non deve essere presa in considerazione (41)	Forte a sfavore
COI: A.A. Brandes si è astenuta dalla votazione della raccomandazione		

9. Paziente anziano con GBM

Circa un terzo dei pazienti affetti da glioblastoma ha più di 60 anni alla diagnosi (43) e l'età media alla diagnosi sta lentamente aumentando, raggiungendo nel 2006 i 64 anni. L'età avanzata rappresenta il più importante fattore prognostico negativo nelle neoplasie cerebrali (44). Tale prognosi sembra essere legata a una diversità nelle caratteristiche genetico-molecolari tra pazienti anziani ed adulti. La mediana di sopravvivenza di questi pazienti è inferiore all'anno.

Un recente lavoro sul database SEER sottolinea come il tasso di resezione chirurgica aggressiva diminuisca con l'aumentare dell'età (45). Tuttavia, il medesimo lavoro e numerose altre evidenze di letteratura incoraggiano la resezione chirurgica quanto più radicale possibile anche nel paziente anziano, poiché si associa a un incremento della OS, a un miglioramento clinico e a un'aumentata compliance ai trattamenti adiuvanti post-operatori (46). La selezione pre-chirurgica del paziente anziano si può avvalere delle varie scale di assessment geriatrico disponibili, sebbene un tool ideale non sia stato ancora identificato (47).

9.1 Trattamento post-chirurgico

Quesito 10. Nei pazienti con più di 65 anni è indicato associare alla radioterapia ipofrazionata un trattamento con temozolomide concomitante ed adiuvante?

Dei 1404 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Perry et al. 2017 (48) è stato condotto in termini di singolo studio randomizzato di fase III (CCTG CE.6 – EORTC 26062-22061 – RTOG 08.02) con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità su un campione di 562 pazienti (281 per ogni braccio). I principali criteri di selezione erano: età >65 anni, diagnosi istologica di glioblastoma, ECOG PS 0-2; esecuzione di biopsia o chirurgia radicale o parziale.

Lo studio si proponeva di confrontare il trattamento con radioterapia ipofrazionata (40,05 Gy in 15 frazioni) – braccio standard, vs radioterapia ipofrazionata (stesso frazionamento) associata a chemioterapia con temozolomide concomitante (75 mg/m² nei giorni della radioterapia) e adiuvante a partire da 4 settimane dopo la fine del trattamento combinato (150-200 mg/m²/die per 5 gg q28 fino a progressione di malattia e comunque fino

ad un massimo di 12 cicli) – trattamento sperimentale. Gli obiettivi dello studio erano la valutazione della sopravvivenza globale (obiettivo primario) e la progressione libera da malattia, il profilo di tossicità e la qualità della vita (obiettivi secondari).

La sopravvivenza mediana osservata è stata di 9,3 mesi e 7,6 mesi, rispettivamente, nei pazienti trattati con terapia combinata e radioterapia esclusiva. Il rischio di morte è minore del 33% nei pazienti trattati con terapia combinata rispetto alla RT esclusiva (HR 0,67; IC95% 0,56-0,80; $p < 0,001$). I pazienti di età più elevata avevano un beneficio maggiore dall'associazione della chemioterapia rispetto ai pazienti più giovani (età 65-70 aa vs 71-75/76-80 aa; $p=0,06$). Gli HR del trattamento combinato nei pazienti di età 65-70 vs 71-75 e 76-80 erano rispettivamente 0,93 (IC95% 0,68-1,27) vs 0,63 (IC95% 0,48-0,83) e 0,53 (IC95% 0,38-0,73). Il beneficio dell'associazione con la TMZ è maggiore nei pazienti con metilazione di MGMT (13,5 mesi con RT e TMZ vs 7,7 mesi con RT da sola; HR 0,53 [IC95% 0,38-0,73]; $p < 0,001$), ma è presente anche nei pazienti senza metilazione di MGMT sebbene non raggiunga la significatività statistica (10,0 vs 7,9 mesi; HR 0,75 [IC95% 0,56-1,01]; $p=0,055$).

La sopravvivenza libera da progressione era di 5,3 vs 3,9 mesi, rispettivamente, nei pazienti trattati con terapia combinata vs RT esclusiva (HR 0,50 [IC95% 0,41-0,6]; $p < 0,001$). Lo stesso dato è confermato dall'analisi multivariata. Come nella OS anche per la PFS due altri fattori importanti sono l'estensione della chirurgia e il punteggio del MMSE.

La tossicità ematologica nei pazienti trattati con TMZ è maggiore che in quelli trattati con RT da sola: l'incidenza di tossicità ematologica di grado 3-4 è 27,2% vs 10,3 per la leucopenia, 11,1% vs 0,4% per la piastrinopenia, 8,3% vs 0,8% per la neutropenia.

La valutazione della qualità della vita, per funzioni e sintomi, è sovrapponibile nei due gruppi di trattamento. Solo la nausea e la stipsi erano peggiori nel gruppo trattato con trattamento combinato, ma tutti gli altri sintomi sono simili nei due gruppi.

Limiti: Sono stati arruolati pazienti tra 65 e 70 anni che non avevano le condizioni adatte per eseguire un trattamento normofrazionato (indirectness), questo potrebbe essere un motivo per cui in questo sottogruppo di pazienti il beneficio è ridotto.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i benefici in termini di OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con età ≥ 65 anni temozolomide concomitante ed adiuvante in associazione a radioterapia ipofrazionata può essere presa in considerazione come prima opzione (48)	Condizionata a favore
COI: A.A. Brandes e E. Franceschi si sono astenuti dalla votazione della raccomandazione		

9.2 Altri studi del trattamento postoperatorio

Quesito 11. Nei pazienti con più di 70 anni il trattamento radioterapico dovrebbe essere utilizzato come terapia post-chirurgica?

Dei 1404 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Keime-Guibert et al. 2007 (49) è stato condotto in termini di singolo studio prospettico di fase III (NCT00430911) randomizzato (1:1) multicentrico, open label (tipo sperimentale) su un campione di 85 pazienti (81 con diagnosi di glioblastoma e 2 con diagnosi di astrocitoma anaplastico). I principali criteri di selezione erano: diagnosi istologica di glioblastoma o astrocitoma anaplastico, età uguale o superiore a 70 anni, Karnofsky performance status uguale o superiore a 70%.

Lo studio si proponeva di dimostrare la superiorità della radioterapia post-chirurgica (50 Gy in frazioni giornaliere di 1,8 Gy) associata alla migliore terapia di supporto rispetto alla sola chirurgia seguita dalla migliore terapia di supporto in pazienti anziani affetti da glioblastoma o astrocitoma anaplastico di nuova diagnosi.

Lo studio aveva come obiettivi la sopravvivenza globale (endpoint primario), la sopravvivenza libera da progressione, la tollerabilità del trattamento radiante, la qualità di vita, le funzionalità neuro cognitive (endpoint secondari). È stato interrotto alla prima analisi ad interim, che ha dimostrato la superiorità della radioterapia rispetto alla sola terapia di supporto.

La sopravvivenza mediana è risultata di 29,2 settimane (IC95% 25,4-34,9) nel braccio di radioterapia vs 16,9 settimane (IC95% 13,4-21,4) nel braccio di sola terapia di supporto. L'hazard ratio per la morte nel gruppo di

radioterapia è risultato 0,47 (IC95% 0,29-0,76; $p=0,002$), che implica una riduzione relativa del rischio di morte del 53% per i pazienti che hanno ricevuto radioterapia più terapia di supporto rispetto a chi ha ricevuto solo terapia di supporto. La sopravvivenza libera da progressione è stata di 14,9 settimane (IC95% 10,9-22,1) nel braccio di radioterapia vs 5,4 settimane (IC95% 4,4-7,6) nel braccio di sola terapia di supporto.

Tossicità: non si sono verificati eventi avversi severi legati alla radioterapia e le valutazioni neuropsicologiche, cognitive e di qualità di vita non hanno evidenziato differenze significative tra i due bracci di trattamento.

Limiti: Studio interrotto alla prima analisi ad interim.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i benefici in termini di OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con più di 70 anni il trattamento radioterapico, come terapia post-chirurgica, può essere preso in considerazione come prima opzione (49)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 12. Nel paziente anziano, la radioterapia ipofrazionata può essere considerata il trattamento di scelta considerata l'eguale efficacia rispetto alla radioterapia a dose piena?

Dei 1404 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Roa et al. 2004 (50) è stato condotto in termini di singolo studio randomizzato di tipo sperimentale (comparativo di non inferiorità) multicentrico di fase III, su un campione di 100 pazienti, 49 nel braccio sperimentale di radioterapia ipofrazionata e 51 nel braccio di radioterapia standard. I principali criteri di selezione erano la diagnosi istologica di glioblastoma, l'età superiore a 60 anni, un Karnofsky performance status uguale o superiore a 50%.

Lo studio aveva come obiettivo di dimostrare la non inferiorità di un trattamento radiante post-chirurgico ipofrazionato (40 Gy suddivisi in 15 frazioni su 3 settimane) rispetto alla radioterapia post-chirurgica standard (60 Gy suddivisi in 30 frazioni su 6 settimane) nei pazienti anziani affetti da glioblastoma di nuova diagnosi. Gli outcome valutati sono stati la sopravvivenza globale (endpoint primario) e la valutazione della

sopravvivenza globale calcolata dal momento della diagnosi, della percentuale di pazienti vivi a 6 mesi, della qualità di vita (KPS e FACT-Br questionario) e dell'utilizzo di corticosteroidi (endpoint secondari).

La sopravvivenza mediana è risultata simile per i due gruppi di trattamento: 5,6 mesi nel braccio di radioterapia ipofrazionata vs 5,1 mesi nel braccio di radioterapia standard (HR 0,89 [IC95% 0,59-1,36]; $p=0,57$ by log-rank test). Le probabilità di sopravvivenza a 6 mesi sono risultate anch'esse simili tra i due gruppi di trattamento: 41,7% nel braccio di radioterapia ipofrazionata vs 44,7% nel braccio di radioterapia standard (HR 0,89 [IC95% 0,59-1,36]; $p=0,57$ by log-rank test). Non sono emerse differenze significative nemmeno per quanto riguarda la sopravvivenza mediana calcolata dalla data della diagnosi, risultata rispettivamente 6,1 mesi nel braccio di radioterapia ipofrazionata vs 5,9 mesi nel braccio di radioterapia standard (HR 0,90 [IC95% 0,60-1,35]; $p=0,61$ by log-rank test).

Gli indicatori di qualità di vita non hanno dimostrato differenze significative tra i due gruppi di trattamento, mentre è stata evidenziata una significativa riduzione della percentuale di pazienti che richiedevano un aumento del fabbisogno di corticosteroidi nel gruppo di radioterapia ipofrazionata (23% vs 49%; X^2 test, $p=0,02$).

Limiti: Lo studio non aveva sufficiente potenza statistica per concludere con certezza che i due trattamenti siano equivalenti in termini di sopravvivenza (imprecisione), tuttavia una differenza del 14% nella percentuale di pazienti vivi a 6 o più mesi può essere ragionevolmente esclusa.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i benefici in termini di OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nel paziente anziano, la radioterapia ipofrazionata può essere presa in considerazione come prima opzione (50)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Vi sono ulteriori 2 studi randomizzati relativi al paziente anziano. Come già evidenziato in precedenza, il trattamento radioterapico considerato standard per i pazienti anziani affetti da glioblastoma di nuova diagnosi è la radioterapia ipofrazionata (40 Gy in 15 frazioni). Nessuno di questi 2 studi (49-50) ha pianificato a priori

un confronto fra temozolomide e tale trattamento radioterapico. Non viene pertanto espressa la forza della raccomandazione relativa ma vengono qui descritti:

1. Nello studio di fase III, di non-inferiorità, NOA-08, 373 pazienti anziani (>65 anni) affetti da glioblastoma e astrocitoma anaplastico sono stati assegnati a ricevere radioterapia a dose piena (60 Gy in 30 frazioni) o temozolomide dopo chirurgia. Questo studio ha mostrato la non-inferiorità di temozolomide rispetto al trattamento radioterapico (51).
2. Nello studio di fase III NORDIC, 291 pazienti anziani (età >60 anni) sono stati randomizzati a ricevere temozolomide schedula classica o radioterapia ipofrazionata (34 Gy in 10 frazioni in 2 settimane) verso radioterapia standard (60 Gy in 30 frazioni in 6 settimane). La sopravvivenza è stata significativamente migliore nei pazienti che hanno ricevuto temozolomide (27%; OS mediana: 8,3 mesi) rispetto a quelli che hanno ricevuto radioterapia a dose piena (17%; OS mediana: 6,0 mesi; $p=0,01$), ma non era significativamente differente fra radioterapia ipofrazionata (23%; OS mediana: 7,5 mesi) e radioterapia a dose piena ($p=0,24$). Non è stata riscontrata differenza fra temozolomide e radioterapia ipofrazionata ($p=0,12$). L'analisi del sottogruppo dei pazienti con età >70 anni ha mostrato che la sopravvivenza mediana era di 9 mesi per il braccio di temozolomide, 7 mesi per il braccio di RT ipofrazionata e 5,2 mesi per il braccio di radioterapia standard (52).

10. Trattamento alla recidiva

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

In pazienti con un buon performance status può essere considerato l'utilizzo del regorafenib al momento della recidiva dopo trattamento standard di prima linea radiochemioterapico con temozolomide. Lo studio REGOMA (53), studio multicentrico, italiano, randomizzato di fase II, ha evidenziato una sopravvivenza più lunga in maniera statisticamente significativa in pazienti trattati con regorafenib rispetto ai pazienti trattati con lomustina; stessa superiorità anche per il tempo libero da progressione e il controllo di malattia, che appaiono

superiori nel braccio del regorafenib. La qualità di vita si è dimostrata non significativamente differente tra i 2 trattamenti (54). Sulla base dei risultati dello studio REGOMA, l'AIFA ha inserito il regorafenib nell'elenco dei farmaci a dispensazione SSN istituito ai sensi della legge 648/96 per l'utilizzo nei pazienti con recidiva di glioblastoma.

Ulteriori alternative terapeutiche sono costituite dal trattamento con fotemustina (55) o con altre nitrosouree (lomustina in monoterapia o schema PCV) (56) e l'inclusione del paziente in sperimentazioni cliniche. Inoltre, in pazienti con intervallo libero di molti mesi dopo terapia adiuvante con temozolomide, il ri-trattamento con temozolomide può anche essere considerato, così come il trattamento con fotemustina (55), o con altre nitrosouree (56).

Quesito 13. Nei pazienti con recidiva di glioblastoma e buone condizioni cliniche (ECOG PS 0-1 o KPS ≥ 80) il regorafenib può rappresentare un'opzione terapeutica?

Dei 51 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 46 record sono stati recuperati in full-text. Di questi 41 sono stati esclusi perché non analizzavano il regorafenib, 2 perché prendevano in considerazione anche pazienti con diagnosi diversa dal glioblastoma, e 3 poiché non è stato possibile recuperare il full-text. È stato incluso 1 studio per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Lombardi et al. 2019 (53), condotto in termini di studio singolo randomizzato con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità su un campione di 119 pazienti con criteri di selezione di diagnosi istologica di glioblastoma, ECOG performance status di 0-1 e progressione secondo criteri RANO dopo un trattamento di prima linea con radioterapia e temozolomide, aveva come obiettivo la valutazione di regorafenib versus lomustina da condurre sugli outcome di sopravvivenza (obiettivo principale), progression-free survival (PFS), disease control rate, safety e qualità di vita (obiettivi secondari).

Con un tempo mediano di follow-up di 15,4 mesi (IQR 13,8-18,1) si è dimostrata una sopravvivenza statisticamente maggiore nei pazienti trattati con regorafenib, con una mediana di 7,4 mesi (IC95% 5,8-12,0) rispetto a 5,6 mesi (IC95% 4,7-7,3) nel braccio lomustina (HR 0,50; IC95% 0,33-0,75; $p=0,0009$). La percentuale di pazienti vivi a 12 mesi (OS-12) è risultata essere di 38,9% (IC95% 26,6-51,0) nel braccio del regorafenib e 15,0% (IC95% 7,4-25,1) nel braccio della lomustina. La mediana di PFS è risultata di 2 mesi (IC95% 1,9-3,6)

per il regorafenib e 1,9 (IC95% 1,8-2,1) per la lomustina, con un HR di 0,65 (IC95% 0,45-0,95; $p=0,022$); i pazienti liberi da progressione a 6 mesi sono risultati il 16,9% (IC95% 8,7-27,5) per il regorafenib e l'8,3% (IC95% 3,1-17,0) per la lomustina. Il controllo di malattia (disease control rate) è stato dimostrato nel 44% e 20% dei pazienti trattati, rispettivamente, con regorafenib e lomustina ($p=0,0059$).

Per quanto riguarda la tossicità, il 56% dei pazienti trattati con regorafenib e il 40% dei pazienti trattati con lomustina hanno sviluppato eventi avversi di grado 3-4. È da tenere in considerazione nella valutazione degli effetti collaterali che la durata di trattamento del regorafenib è risultata più lunga rispetto a quella della lomustina. Non ci sono stati decessi collegati al trattamento.

Limiti: Lieve sbilanciamento al baseline per l'assunzione di steroidi (il 53% dei pazienti in regorafenib vs il 62% dei pazienti in lomustina era in trattamento con steroidi). Assenza di una revisione centralizzata.

Bilancio beneficio/danno: Il regorafenib ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza e il tempo libero da progressione di malattia in maniera statisticamente significativa. Il trattamento con regorafenib si è dimostrato più prolungato rispetto alla lomustina, sebbene abbia riportato una maggiore frequenza di eventi avversi; inoltre, non si sono verificati decessi collegati alla terapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con recidiva di glioblastoma e buon performance status il regorafenib può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica (53)	Condizionata a favore
COI: G. Lombardi si è astenuto dalla votazione della raccomandazione		

Quesito 14 GRADE. Nei pazienti affetti da glioblastoma recidivato è raccomandabile l'impiego di temozolomide (TMZ) con schedule di somministrazione differenti da quella standard (150-200 mg/m², per 5 giorni ogni 28 giorni)?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da glioblastoma recidivato l'impiego di temozolomide con schedule di somministrazione differenti da quella standard (150-200 mg/m², per 5 giorni ogni 28 giorni) non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (57).

Forza della raccomandazione: FORTE A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Sebbene non vi sia un reale vantaggio in termini overall survival (8,5 vs 6,6 mesi, $p=0,056$), l'utilizzo di temozolomide con schedula standard è risultato superiore alla schedula alternativa in termini di progression-free survival (5,0 vs 4,2; $p=0,023$) e qualità della vita (49% vs 19% di miglioramento di almeno 10 punti di QoL a 6 mesi; $p=0,005$).

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

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

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

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

Qualità globale delle evidenze: **MOLTO BASSA**

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

10.1 Bevacizumab

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

Nel primo studio di fase II non controllato, promosso dal National Cancer Institute, 48 pazienti con recidiva di glioblastoma già fortemente pre-trattati avevano ricevuto bevacizumab in monoterapia, cui veniva associato irinotecan alla progressione: la PFS a 6 mesi è stata del 29%, 31 settimane la sopravvivenza mediana, 35% la quota di risposte obiettive (58). Ulteriori dati sono emersi da un altro studio di fase II: 167 pazienti venivano randomizzati a ricevere bevacizumab o bevacizumab e irinotecan (59); il tasso di risposte obiettive è stato di 28,2% e 37,8% rispettivamente; la sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi pari al 42,6% e 50,3%, la sopravvivenza globale pari a 9,2 e 8,7 mesi.

L'EMA non ha invece concesso l'autorizzazione, ritenendo insufficiente la qualità dei dati presentati per la mancanza del braccio di controllo e per l'inadeguatezza dei tradizionali criteri di valutazione della risposta alla terapia con farmaci antiangiogenetici (60).

Due studi randomizzati di fase II hanno valutato il ruolo di bevacizumab nei glioblastomi alla recidiva: lo studio BELOB a 3 bracci di trattamento (lomustina o bevacizumab o combinazione lomustina/bevacizumab) (61), e lo studio italiano AVAREG a 2 bracci (fotemustina o bevacizumab) (62). Questi studi hanno suggerito la sostanziale sovrapponibilità, in termini di sopravvivenza, di bevacizumab alla chemioterapia di II linea. La combinazione di bevacizumab e chemioterapia ha prodotto risultati numericamente superiori e ha portato l'EORTC a confrontare tale combinazione contro lomustina, in uno studio di fase III (EORTC 26101) (63).

Quesito 15. Nei pazienti con glioblastoma alla recidiva bevacizumab può essere associato a lomustina?

Dei 381 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Wick et al. 2017 (63) è stato condotto in termini di singolo studio (EORTC 26101) con disegno di tipo sperimentale (comparativo di superiorità), randomizzato (2:1) multicentrico di fase III su un campione di 437 pazienti. I principali criteri di selezione erano: glioblastoma alla prima recidiva dopo trattamento standard, disponibilità di tessuto tumorale, nessuna precedente terapia antiangiogenica.

Lo studio aveva come obiettivo il confronto fra l'associazione di lomustina + bevacizumab (Avastin) vs lomustina in monoterapia. Gli outcome analizzati erano: la sopravvivenza globale (OS) (endpoint principale) e la valutazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS), dei tassi di risposta valutati secondo i criteri RANO, della tossicità secondo CTCAE versione 4.0, della sopravvivenza libera da deterioramento clinico e neurologico, dell'uso di corticosteroidi, dello sviluppo di sintomi legati al deterioramento neurocognitivo, della qualità di vita, e infine di eventuali fattori predittivi (endpoint secondari).

Lo studio ha evidenziato una OS mediana di 9,1 mesi (lomustina + bevacizumab) vs 8,6 mesi (lomustina); HR 0,95 (IC95% 0,74-1,21); $p=0,65$. La PFS era 4,2 mesi (lomustina + bevacizumab) vs 1,5 mesi (lomustina); HR 0,49 (IC95% 0,39-0,61); $p < 0,001$.

La combinazione di lomustina + bevacizumab ha dimostrato un profilo di tossicità peggiore con aumento della frequenza di eventi avversi e delle morti tossiche, senza però comparsa di tossicità di nuovo riscontro. L'aggiunta del bevacizumab non migliora le funzioni neurocognitive e non determina una riduzione nell'uso di corticosteroidi.

Lo stato di metilazione del gene MGMT non è risultato predittivo di risposta alla combinazione.

Limiti: Non era previsto un braccio contenente solo bevacizumab (indirectness).

Bilancio beneficio/danno: Considerata l'assenza di benefici in termini di OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con glioblastoma alla recidiva bevacizumab associato a lomustina non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (63)	Condizionata a sfavore
COI: A.A. Brandes si è astenuta dalla votazione della raccomandazione		

A completamento di quanto detto relativamente a bevacizumab, non sono disponibili studi randomizzati di fase III che confrontino il trattamento in monoterapia vs la terapia standard. Sono disponibili solamente 2 studi randomizzati di fase II (BELOB e AVAREG), che suggeriscono una sostanziale sovrapponibilità di sopravvivenza rispetto alle nitrosouree.

La combinazione del bevacizumab ad altri agenti chemioterapici, quali il carboplatino (studio CABARET), non è altrettanto promettente: l'aggiunta del carboplatino al bevacizumab non sembra modificarne infatti l'efficacia (PFS-6: 26% per la combinazione versus 24% per bevacizumab agente singolo) (64).

10.2 Reintervento chirurgico

Il reintervento può rappresentare un'opzione, ma è spesso gravato da maggiore morbidità in rapporto all'estensione di malattia e ai trattamenti precedenti e non vi sono chiari dati in termini di impatto sulla sopravvivenza. Sono stati identificati alcuni parametri predittivi di una maggiore sopravvivenza e qualità di vita: età <70 anni, KPS >70, istologia non glioblastoma, intervallo dal primo intervento >6 mesi, assenza di deficit neurologici (65).

Quesito 16. Nei pazienti con recidiva di glioblastoma il reintervento chirurgico è suscettibile di impiego?

Dei 254 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Lu et al. 2019 (66), condotto in termini di revisione sistematica (seguendo le linee guida PRISMA) e metanalisi di tutti gli studi in era post-introduzione della temozolomide, ha valutato un campione di 1906 pazienti con glioblastoma recidivo, di cui 709 avevano ricevuto una seconda chirurgia alla recidiva e 1197 non l'avevano invece ricevuta, identificati e selezionati da 8 studi osservazionali retrospettivi che descrivevano 10 coorti. Il principale criterio di selezione era: pazienti con glioblastoma recidivo trattati con chirurgia o meno.

Questo studio aveva come obiettivo la valutazione del ruolo della chirurgia nella recidiva di glioblastoma, ed ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale (HR 0,72; IC95% 0,645-0,810; $p < 0,001$) per i pazienti che andavano incontro ad un reintervento chirurgico, indipendente da altri fattori prognostici. Inoltre, la regressione lineare degli HR dei singoli studi rispetto all'anno di pubblicazione ha evidenziato che il vantaggio prognostico della chirurgia alla recidiva sembrerebbe aumentare negli studi più recenti rispetto a quelli più datati (EC: 0,856; IC95% 0,767-0,957; $p=0,012$).

Limiti: Gli studi inclusi sono di natura osservazionale retrospettiva.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i benefici in termini di OS, la scarsità di opzioni terapeutiche e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole per pazienti selezionati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con recidiva di glioblastoma il reintervento chirurgico può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica (66)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

10.3 Device NovoTTF

Il device NovoTTF è un dispositivo che attraverso elettrodi posti sul cuoio capelluto dovrebbe contrastare la crescita del glioblastoma attraverso meccanismi elettrofisici.

Quesito 17. Il device NovoTTF potrebbe essere utilizzato nei pazienti con recidiva di glioblastoma?

Dei 114 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 84 record sono stati recuperati in full-text. Di questi, 30 sono stati esclusi perché pubblicati come abstract, 17 perché non RCT, 17 perché erano general reviews, 19 per popolazione non d'interesse. È stato incluso uno studio per rispondere al quesito. Lo studio pubblicato da Stupp et al. 2012 (67) è stato condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità su un campione di 237 pazienti con criteri di selezione di diagnosi istologica di glioblastoma, progressione secondo criteri di Macdonald dopo un trattamento precedente con radioterapia (con e senza temozolomide concomitante e/o temozolomide adiuvante), nessun limite nel numero delle precedenti terapie o recidive, KPS $\geq 70\%$, avente come obiettivo la valutazione del trattamento sperimentale con TTF vs qualsiasi trattamento chemioterapico da condurre sugli outcome di sopravvivenza (endpoint principale); il tempo libero alla progressione (PFS), la risposta al trattamento, la safety e la qualità di vita erano considerati endpoint secondari. Il tempo mediano di follow-up è risultato essere di 39 mesi con il 93% dei decessi al momento dell'analisi; la sopravvivenza mediana è risultata non statisticamente differente tra i 2 bracci: 6,6 mesi e 6,0 mesi nel braccio del TTF e di controllo, rispettivamente (IC95% non riportato); la percentuale di pazienti vivi ad 1 anno è risultata del 20% in entrambi i bracci, con un HR per decesso di 0,86 (IC95% 0,66-1,12; $p=0,27$). La mediana di PFS è risultata di 2,2 mesi e 2,1 mesi per il braccio TTF e il gruppo di controllo (HR 0,81; IC95% 0,60-1,09; $p=0,16$). Il tasso di risposta al trattamento è stato del 14% (IC95% 7,9-22,4%) nel braccio TTF vs 9,6% (IC95% 3,9-18,8%) nel braccio di controllo ($p=0,19$). La percentuale di eventi avversi di grado 3-4 è risultata del 12% nel braccio TTF e del 23% del braccio sperimentale; eventi avversi di tipo gastrointestinale,ematologico e infettivo sono stati più evidenti nel braccio chemioterapico mentre eventi avversi di tipo dermatologico più frequenti nel braccio TTF. Nella qualità di vita, global health e social functioning sono risultati simili tra i due bracci.

Limiti: Eterogeneità del campione (differenti linee terapeutiche precedenti, più pazienti nel braccio sperimentale avevano ricevuto temozolomide di mantenimento [83% vs 76%]); mancanza dati di metilazione MGMT; uso dei criteri di Macdonald per valutare la risposta. Analisi istologica locale, non centralizzata. Solo il 27% dei pazienti (63 pazienti) analizzati per la qualità di vita. Il 5,8% dei pazienti trattati con TTF ha eseguito trattamento chemioterapico alla successiva progressione.

Bilancio beneficio/danno: Lo studio non ha dimostrato una superiorità del trattamento con TTF verso il trattamento chemioterapico di scelta. Minore frequenza di eventi avversi gravi nel braccio con TTF.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Il device NovoTTF non deve essere preso in considerazione nei pazienti con recidiva di glioblastoma (67)	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

11. Gliomi di grado 3 (anaplastici)

Nella recente classificazione WHO 2021, tra i gliomi di grado 3 (anaplastici) troviamo gli oligodendrogliomi e gli astrocitomi IDH-mutati di grado 3. Tuttavia, per la recente classificazione e l'assenza di studi dedicati esclusivamente all'astrocitoma IDH-mutato di grado 3, nel paragrafo successivo verrà descritto il trattamento dell'astrocitoma anaplastico secondo la classificazione WHO 2016 (astrocitoma anaplastico IDH-mutato e IDH wild-type).

11.1 Astrocitoma anaplastico

L'asportazione chirurgica, la più ampia possibile, e la radioterapia conformazionale (59,4 Gy) sono i cardini del trattamento.

L'utilizzo della chemioterapia con temozolomide concomitante alla radioterapia ed adiuvante non ha mostrato vantaggi rispetto alla sola radioterapia in un'ampia analisi retrospettiva condotta dall'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) (68).

Quesito 18. Nei pazienti con astrocitoma anaplastico senza codelezione di 1p/19q di nuova diagnosi, temozolomide può essere utilizzato come trattamento sequenziale dopo radioterapia?

Dei 1188 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da van den Bent et al. 2017 (69) è stato condotto in termini di singolo studio di fase III randomizzato, con disegno fattoriale 2x2, comparativo di superiorità, su un campione di 748 pazienti. I

principali criteri di selezione erano: pazienti con glioma anaplastico senza co-delezione di 1p/19q, età ≥ 18 anni, WHO PS 0-2. Lo studio aveva come obiettivo la valutazione di:

- sola RT braccio standard (senza chemioterapia concomitante o adiuvante);
- RT con temozolomide concomitante (senza adiuvante);
- RT (senza temozolomide concomitante) seguita da 12 cicli di temozolomide adiuvante;
- RT con temozolomide concomitante seguita da 12 cicli di temozolomide adiuvante.

Lo studio, avente un disegno fattoriale 2x2, aveva lo scopo di rispondere a due quesiti: se la chemioterapia con temozolomide concomitante (braccio b + braccio d) fosse associata ad una maggiore sopravvivenza rispetto alla radioterapia senza temozolomide concomitante (braccio a + braccio c); e se la chemioterapia con temozolomide adiuvante (braccio c + braccio d) fosse associata a una maggiore sopravvivenza rispetto alla radioterapia senza temozolomide adiuvante (braccio a + braccio b). Outcome secondari erano PFS, qualità di vita, avventi avversi e tossicità cognitiva.

Sono stati finora pubblicati i risultati della prima analisi ad interim che hanno evidenziato un aumento della sopravvivenza dopo trattamento con temozolomide adiuvante con OS a 5 anni del 55,9% (IC95% 47,2-63,8) e del 44,1% (36,3-51,6) senza trattamento adiuvante; HR 0,65 (IC99,145% 0,45-0,93).

Gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati osservati nell'8-12% dei 549 pazienti assegnati a temozolomide, e sono stati di pertinenza principalmente ematologica e reversibili.

Limiti: Al momento dell'inizio dello studio non erano disponibili dati sull'importanza delle mutazioni del gene IDH, non è stato quindi considerato dall'inizio dello studio. Il disegno fattoriale 2x2 non prevede inoltre un confronto diretto dei 4 bracci di trattamento.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i benefici in termini di OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con glioma anaplastico senza codelezione di 1p e 19q di nuova diagnosi, il trattamento con temozolomide adiuvante dopo radioterapia dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (69)	Forte a favore
COI: A.A. Brandes si è astenuta dalla votazione della raccomandazione		

In metanalisi, la chemioterapia adiuvante con nitrosouree conferisce un vantaggio statisticamente significativo di sopravvivenza nei pazienti con glioma maligno (gliomi anaplastici e glioblastoma) già operato e radio-trattato. L'incremento assoluto varia dal 5 al 10% a 2 anni (70-71).

11.2 Oligodendroglioma grado 3 (anaplastico)

Da tempo è noto che i gliomi ad origine oligodendrogliale sono altamente chemiosensibili allo schema PCV, che ha dimostrato di ottenere una percentuale di risposte complete del 17-38% e di risposte parziali del 38-46% (72-74), pur essendo gravato da tossicità ematologiche anche severe e di lunga durata.

Per decenni lo standard terapeutico è stato rappresentato da chirurgia radicale seguita da radioterapia (54-60 Gy in frazioni di 1,8-2 Gy) (75). Il ruolo della chemioterapia adiuvante è stato valutato da diversi studi.

Due studi di fase III hanno esplorato il ruolo della chemioterapia con PCV intensificato prima (RTOG 9402) o con PCV dopo la radioterapia (EORTC 26951) (75-76). I dati a lungo termine di questi 2 studi (76-77) hanno dimostrato un vantaggio clinicamente rilevante dall'aggiunta di PCV in termini sia di PFS sia di OS. In entrambi gli studi tale vantaggio è risultato essere maggiore nei pazienti con codelezione 1p/19q.

Nello studio EORTC 26951, in cui la chemioterapia veniva erogata dopo la radioterapia, il vantaggio di sopravvivenza era di circa 1 anno (42,3 mesi vs 30,6 mesi; HR 0,75 [IC95% 0,60-0,95]).

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

Nello studio EORTC 26951 è stata analizzata anche la valenza della mutazione di *IDH1* e della metilazione del promotore del gene *MGMT*. Lo studio ha dimostrato una correlazione sia della mutazione di *IDH1* sia di *MGMT* con PFS e OS indipendentemente dal trattamento ricevuto, confermando il ruolo prognostico e non predittivo di questi marker molecolari (78).

Quesito 19. Nei pazienti affetti da tumori oligodendrogliali anaplastici la chemioterapia adiuvante con PCV dopo chirurgia e radioterapia potrebbe essere utilizzata?

Dei 188 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da van den Bent et al. 2013 (76) è stato condotto in termini di studio di fase III randomizzato con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità su un campione di 368 pazienti. I principali criteri di selezione erano: pazienti con nuova diagnosi di oligodendroglioma anaplastico o oligastrocitoma anaplastico con almeno 25% di elementi oligodendrogliali, età compresa tra 16 e 70 anni, ECOG 0-2. Lo studio aveva come obiettivo il confronto fra radioterapia (59,4 Gy in 33 frazioni, trattamento standard) e radioterapia (59,4 Gy in 33 frazioni) seguita da 6 cicli di chemioterapia secondo lo schema PCV (RT/PCV) (trattamento sperimentale), da condurre sugli outcome: OS (endpoint primario) PFS e tossicità (endpoint secondari).

Lo studio ha evidenziato un aumento significativo di OS nel braccio RT/PCV (42,3 vs 30,6 mesi; HR 0,75 [IC95% 0,60-0,95]) e un aumento significativo di PFS nel braccio RT/PCV (mediana PFS 24,3 mesi vs 13,2; HR 0,66 [IC95% 0,52-0,83]). La principale tossicità di grado 3-4 osservata è stata di tipo ematologico.

Limiti: Solo il 30% dei pazienti del braccio RT/PCV ha completato i 6 cicli previsti di terapia.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i benefici in termini di OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La chemioterapia adiuvante con lo schema PCV dopo chirurgia e radioterapia può essere presa in considerazione come prima opzione nei pazienti affetti da tumori oligodendrogliali anaplastici (76)	Condizionata a favore
COI: A.A. Brandes si è astenuta dalla votazione della raccomandazione		

A conferma della validità dell'utilizzo della sequenza radioterapia seguita da chemioterapia, sono stati recentemente pubblicati i risultati preliminari dello studio di fase III randomizzato CODEL che confrontava radioterapia vs temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia vs solo temozolomide nei pazienti affetti da oligodendroglioma anaplastico con codelezione di 1p/19q. Lo studio è stato poi modificato, sostituendo il braccio di sola RT, con il braccio RT seguito da PCV. L'analisi dei pazienti arruolati in questo primo disegno ha dimostrato che i pazienti trattati con sola temozolomide hanno presentato una PFS minore rispetto ai pazienti trattati con radioterapia (HR 3,12; IC95% 1,26-7,69; p=0,014) (79).

A ulteriore conferma di quanto detto relativamente al trattamento post-chirurgico adiuvante dei gliomi anaplastici si riportano anche i dati di un altro studio di fase III, lo studio NOA-04 (Wick et al. 2009) (80), che ha randomizzato 318 pazienti affetti da glioma anaplastico a ricevere trattamento adiuvante con: A) radioterapia; B) chemioterapia con PCV (B1) o temozolomide (B2). Alla progressione i pazienti del gruppo A (radioterapia) sono stati ulteriormente randomizzati a PCV o temozolomide, mentre i pazienti del gruppo B1 e B2 sono stati trattati con radioterapia. Questo studio non ha quindi utilizzato nessun braccio comprendente il trattamento con chirurgia→radioterapia→chemioterapia adiuvante e non è stato pertanto formulato un quesito specifico. L'endpoint primario dello studio era il time to treatment failure (TTF) calcolato a progressione della sequenza di trattamenti (RT→chemioterapia alla PD vs chemioterapia→RT alla PD).

Lo studio, che si proponeva di valutare la superiorità del braccio B1-B2, non ha evidenziato differenze significative in termini di TTF e sopravvivenza (81).

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

Recentemente sono stati pubblicati i dati a lungo termine di tale studio (81). Non è stata dimostrata alcuna differenza in termini di PFS, OS e TTF nell'utilizzo di CT primaria (PCV o TMZ) versus RT dopo chirurgia indipendentemente dal sottogruppo istologico o molecolare.

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

12. Gliomi a basso grado

12.1 Introduzione

I gliomi a basso grado sono un gruppo eterogeneo di tumori con caratteristiche cliniche, istologiche e molecolari differenti e includono tutte le forme astrocitarie ed oligodendrogliali di grado 1 e 2 della classificazione WHO 2021. Rappresentano circa il 15% di tutti i tumori primitivi cerebrali ed il 30% dei gliomi nell'adulto. I gliomi a basso grado hanno la tendenza a crescere lentamente, ma frequentemente possono evolvere in senso anaplastico, soprattutto nei soggetti di età superiore a 40 anni e negli astrocitomi gemistocitici (82). La sopravvivenza globale a 5 anni varia dal 58 al 72%.

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

Oltre alla riduzione della lesione, la chirurgia è necessaria allo scopo di fornire tessuto per la conferma della natura neoplastica e la definizione di istotipo, grado di malignità e analisi molecolare. Vi sono crescenti evidenze in letteratura che l'estensione della resezione chirurgica in questo tipo di neoplasie sia associata a un beneficio in termini di overall survival. Una metanalisi della letteratura eseguita da Brown et al. nel 2018 (83) ha dimostrato, su 29 studi, un vantaggio significativo della gross-total resection rispetto alla resezione subtotale in termini di mortalità e rischio di progressione a 2, 5 e 10 anni. La chirurgia dei gliomi di basso grado si avvale di tecniche raffinate di neurofisiologia e neuropsicologia, inclusa la chirurgia a paziente sveglio, al fine di massimizzare l'estensione della resezione in particolare nei gliomi in aree eloquenti (84). Ciò ha permesso di introdurre il concetto di resezione "sovramarginale" o "sovratotale", che indica una resezione che si spinge oltre i limiti anatomici del tumore (anormalità in FLAIR) a includere regioni con aspetto RM "normale" la cui rimozione non causi deficit neurologici o neuropsicologici. La resezione sovra-marginale ha incrementato la PFS e l'OS in vari studi monocentrici, ma le evidenze per raccomandarla come standard sono tuttora insufficienti (85). Una biopsia stereotassica è comunque opportuna nelle lesioni non aggredibili con chirurgia estesa. In questo capitolo non saranno discussi gliomi a basso grado del tronco, che sono entità rare e presentano problematiche specifiche.

12.2 Elementi di biologia molecolare

La presenza della mutazione dei geni IDH1/IDH2 rappresenta l'elemento molecolare caratterizzante questo sottogruppo di gliomi (86-88). Un ulteriore fattore molecolare di rilievo, sia dal punto di vista diagnostico che prognostico, è rappresentato dalla presenza o meno della codelezione dei cromosomi 1p e 19q. La codelezione 1p e 19q identifica infatti le forme oligodendrogliali ed è associata ad una sopravvivenza migliore. Per escludere la diagnosi di un astrocitoma IDH-mutato di grado 4 è indispensabile eseguire l'analisi per la codelezione CDKN2A e CDKN2B. Infine, anche nel caso dei gliomi a basso grado la metilazione del promotore di MGMT risulta essere predittiva di una più lunga sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale nei pazienti trattati con temozolomide (89).

12.3 Fattori di rischio

I principali fattori prognostici favorevoli secondo EORTC (90-91) sono:

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

In relazione alla presenza di questi fattori prognostici, EORTC ha sviluppato un modello prognostico recentemente validato che consente di classificare i pazienti come a basso ed alto rischio, con una sopravvivenza mediana di 10,8 vs 3,9 anni ($p < 0,0001$), rispettivamente (92-94).

Secondo RTOG i fattori prognostici favorevoli invece sono:

- Età <40 anni.
- Chirurgia radicale.

12.4 Terapia post-chirurgica

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 con RT solamente al momento della progressione. I confronti randomizzati di 50,4 Gy vs 64,8

Gy (76) e 45 Gy vs 59,4 Gy (92) non hanno dimostrato significativi vantaggi di sopravvivenza a favore delle dosi superiori, a fronte invece di una maggiore incidenza di radionecrosi.

Quesito 20. Nei pazienti con glioma diffuso a basso grado in presenza di fattori di rischio clinici la radioterapia adiuvante dopo chirurgia potrebbe essere utilizzata?

Per i risultati della ricerca e la selezione degli studi si veda l'Appendice 2.

Lo studio pubblicato da van den Bent et al. 2005 (95) è stato condotto in termini di studio randomizzato di fase III con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità su un campione di 311 pazienti. I principali criteri di selezione erano: pazienti con glioma di basso grado operato, ECOG PS 0-2 o KPS >60, età dai 16 ai 65 anni.

Lo studio aveva come obiettivo il confronto fra follow-up attivo seguito da radioterapia alla recidiva e radioterapia post-chirurgica (54 Gy in 6 settimane) ed è stato condotto sugli outcome PFS e OS. Questo studio ha evidenziato un aumento di PFS (5,3 anni con RT postoperatoria vs 3,4 anni con RT alla progressione; HR 0,59 [0,45-0,77]). Non è stato dimostrato un aumento di OS (7,4 anni vs 7,2 anni; HR 0,97 [0,71-1,34]).

Limiti: Lo studio era particolarmente datato, e una parte dei pazienti veniva trattato con cobalto (31%); erano inclusi i gliomi pilocitici. Alla revisione istologica erano presenti anche gliomi anaplastici. È stata però eseguita un'analisi specifica escludendo questi pazienti.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i benefici in termini nel posticipare la progressione di quasi 2 anni e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La radioterapia adiuvante (50,4-54 Gy) dopo chirurgia può essere presa in considerazione come prima opzione nei pazienti affetti da gliomi a basso grado in presenza di fattori di rischio clinici o radiologici, compatibilmente con le dimensioni del volume bersaglio (95)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 21. Il trattamento chemioterapico adiuvante con schema PCV può essere utilizzato dopo la radioterapia nei pazienti con glioma grado II?

Per i risultati della ricerca e la selezione degli studi si veda l'Appendice 2.

Lo studio pubblicato da Buckner et al. 2016 (96) è stato condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità su un campione di 251 pazienti: 126 pazienti sono stati randomizzati al braccio di sola radioterapia (54 Gy per 6 settimane) e 125 al braccio di radioterapia seguita da chemioterapia con schema PCV (6 cicli di CCNU [110 mg/m² per os al giorno 1 di ogni ciclo], procarbazine [60 mg/m² per os per 14 giorni dal giorno 8] e vincristina [1,4 mg/m² e.v. al giorno 8 e 29 di ogni ciclo], con cicli ogni 8 settimane). I principali criteri di selezione erano: pazienti affetti da astrocitoma, oligoastrocitoma o oligodendroglioma di grado 2, ad alto rischio secondo RTOG (età ≥40 anni e/o resezione subtotale o biopsia). Lo studio aveva come obiettivo il confronto fra trattamento adiuvante secondo schema PCV vs follow-up, dopo la radioterapia post-chirurgica, da condurre sugli outcome: OS e PFS, durata del follow-up, tossicità. Lo studio ha evidenziato, dopo un follow-up mediano di 11,9 anni, un aumento della PFS da 4,0 a 10,4 anni (HR 0,50; IC95% 0,36-0,68; p <0,001) e un aumento di OS da 7,8 a 13,3 anni (HR 0,59; IC95% 0,42-0,83; p=0,003).

Solo il 56% dei pazienti assegnati a PCV è riuscito ad eseguire il trattamento come previsto nel protocollo. Il 64% dei pazienti ha avuto una tossicità ematologica di grado 3 o 4, il 12% dei pazienti ha avuto una tossicità gastrointestinale di grado 3.

Limiti: Sono state riscontrate problematiche legate sia alla validità interna sia alla validità esterna dei risultati:

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

- Per quanto riguarda gli outcome soggettivi, la mancanza del cieco può aver introdotto il bias di performance.

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

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

- Gli outcome di danno risultano a loro volta imprecisi (vedi i sintomi costituzionali).

- Anche la validità esterna dei risultati è minata dal fatto che, essendo lo studio datato (inizio arruolamento nel 1998), i criteri di inclusione dei pazienti nello studio sono diversi rispetto a quelli che oggi vengono considerati

come beneficiari del trattamento (valutazione della resezione completa su base chirurgica vs TAC o MRI, criteri di rischio EORTC vs RTOG) e la valutazione della mutazione IDH1 con sola immunoistochimica può far perdere le mutazioni meno frequenti di questo gene non-R132H e le mutazioni di IDH2.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i benefici in termini di OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Il trattamento chemioterapico adiuvante con schema PCV dopo la radioterapia nei pazienti con glioma grado II può essere preso in considerazione come prima opzione caso per caso in base alle caratteristiche del singolo paziente (96) * Il trattamento inoltre dovrebbe essere effettuato in centri ad alto volume per tipo di patologia e di elevata esperienza con lo schema.	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

A completamento del trattamento dei gliomi a basso grado vengono descritti i risultati di PFS di un altro studio (EORTC 22033/26033) (97) che ha randomizzato i pazienti a ricevere temozolomide con schedula prolungata (21 giorni ogni 28) vs radioterapia. L'analisi preliminare di questo studio, dopo 246 eventi (su 707 pazienti registrati e 466 pazienti randomizzati), ha mostrato come l'utilizzo di temozolomide non aumenti la PFS rispetto alla radioterapia. L'analisi dei dati in funzione dello stato di 1p sembra suggerire una maggiore efficacia della radioterapia nei pazienti 1p intatti, e invece una possibile sovrapponibile efficacia in termini di PFS fra temozolomide e radioterapia nei pazienti 1p deleti.

A oggi sono disponibili solo i risultati di PFS, mentre per i dati di OS è necessario un follow-up più lungo.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio di fase III INDIGO (98), che valutava l'utilizzo di vorasidenib verso placebo nei pazienti con glioma a basso grado IDH-mutato, residuo o recidivante, sottoposti a chirurgia come unico trattamento per il glioma, da 1 a 5 anni prima dell'arruolamento, candidabili a strategia watch and wait. L'analisi ad interim, preplanificata nel disegno dello studio, ha dimostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo sia nella sopravvivenza libera da progressione (27,7 mesi vs 11,1 mesi; HR 0,39; IC 0,27-0,56) che nel tempo al successivo intervento terapeutico (HR 0,26; IC 0,15-0,43) nei

pazienti randomizzati a vorasidenib rispetto ai pazienti randomizzati a placebo. È in corso l'analisi da parte degli enti regolatori per valutare l'approvazione e le indicazioni terapeutiche.

12.5 Trattamento alla recidiva

Pazienti con astrocitomi diffusi recidivati, con comparsa di enhancement o ancora sintomatici dopo radioterapia possono trarre beneficio da una eventuale nuova chirurgia, se appropriata, e da un trattamento chemioterapico con nitrosouree (99) o temozolomide (100-102). Le risposte cliniche e/o radiologiche si possono verificare anche dopo molti mesi di terapia.

In pazienti recidivati o in progressione dopo PCV, temozolomide ha ottenuto una percentuale di risposte sovrapponibile al PCV ma con minore tossicità (103-106). Pazienti in progressione sia a PCV che temozolomide possono ottenere stabilizzazioni anche di lunga durata con carboplatino ed epipodofillotossine (107).

12.6 Gliomatosis cerebri

Sebbene non più inserita nella classificazione WHO 2021, rappresenta comunque un'entità di quadri particolarmente diffusi (*gliomatosis cerebri*). In questi casi, il trattamento di scelta può essere rappresentato dalla chemioterapia con temozolomide a schedula standard (108), invece del trattamento radioterapico (109-110).

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.

Quesito 22. Nei pazienti con *gliomatosis cerebri* il trattamento con temozolomide può essere considerato il trattamento di prima scelta?

Dei 2502 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Sanson et al. 2004 (111) è stato condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo osservazionale di coorte su un campione di 64 pazienti. I principali criteri di selezione erano: pazienti con

lesioni in T2/FLAIR in almeno 3 lobi cerebrali, riscontro cito-istologico di cellule di glioma, non identificabile una massa focale, area di captazione di contrasto assente o >1 cm di diametro.

Lo studio aveva come obiettivo la valutazione della chemioterapia con schema PCV (fino al 1999) o con temozolomide (dopo il 1999). Gli outcome analizzati sono stati il tasso di risposte e di stabilizzazione di malattia, PFS, OS.

Lo studio ha evidenziato risposte radiologiche nel 23,9%, stabilizzazioni radiologiche nel 56,5%, una PFS mediana di 16 mesi e un'OS mediana di 26,4 mesi.

Limiti: Campione molto limitato (imprecisione).

Bilancio beneficio/danno: Considerati i tassi di risposte in una patologia estremamente diffusa e con limitate opzioni terapeutiche e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con <i>gliomatosis cerebri</i> il trattamento con temozolomide può essere preso in considerazione come prima opzione (111)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

13. Follow-up

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

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

Tabella 13.1 Schema riassuntivo del timing di RMN per i tumori gliali durante la chemioterapia

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

Tabella 13.2 Schema riassuntivo del timing di follow-up per i tumori gliali

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

* Se non criteri di rischio (presa di contrasto nel residuo).

14. Terapia di supporto

I pazienti con tumore cerebrale ed episodi epilettici richiedono una terapia antiepilettica per l'alto rischio di recidiva delle crisi epilettiche. Per il migliore profilo di tollerabilità e le minori interazioni farmacologiche sono da preferire i nuovi farmaci antiepilettici in monoterapia come lacosamide, topiramato, lamotrigina, in particolare per crisi epilettiche parziali, levetiracetam, brivaracetam per crisi epilettiche generalizzate, con controlli dei livelli plasmatici laddove eseguibili (112-114).

Tre metanalisi e una revisione sistematica della letteratura hanno dimostrato come non ci sia un vantaggio della terapia profilattica nel ridurre l'insorgenza delle crisi epilettiche in pazienti non aventi una precedente insorgenza di crisi epilettiche e che comunque il rischio di collateralità supera il beneficio atteso nel prevenire eventi comiziali (115-118).

La prima metanalisi (116) ha analizzato un campione di 403 pazienti in 5 trial; tra i criteri di selezione vi erano studi prospettici randomizzati con braccio di controllo senza trattamento con antiepilettico in pazienti adulti

con tumori cerebrali senza storia di crisi epilettiche. L'obiettivo della valutazione era di valutare se l'uso dei farmaci antiepilettici potesse prevenire l'insorgenza delle crisi epilettiche a 1 settimana e a 6 mesi dal trattamento. L'outcome era pertanto la valutazione della comparsa di crisi epilettiche. I risultati di questa metanalisi hanno evidenziato a 1 settimana un'OR=0,91 (IC95% 0,45-1,83) e a 6 mesi un'OR=1,01 (IC95% 0,51-1,98), dimostrando una mancanza di efficacia del trattamento antiepilettico nel prevenire le crisi. Tra le limitazioni dello studio l'assenza dell'analisi in funnel plot per valutare i publication bias.

Una successiva metanalisi Cochrane (117) ha allo stesso modo escluso qualsiasi beneficio dalla terapia profilattica nel prevenire e ridurre le crisi epilettiche. Al contrario, ha evidenziato come ci possa essere un aumento degli effetti avversi dovuti ai farmaci antiepilettici (RR 6,10; IC95% 1,10-34,63; p=0,046).

Questa metanalisi ha analizzato un campione di 404 pazienti osservati in 5 studi clinici randomizzati aventi braccio di controllo con assenza di trattamenti antiepilettici. Oltre alla valutazione dell'insorgenza di crisi epilettiche, questa metanalisi ha analizzato anche il rischio di insorgenza di eventi avversi. I risultati hanno evidenziato assenza di beneficio nel prevenire l'insorgenza di crisi epilettiche con il trattamento (RR 0,94 [IC95% 0,55-1,61]; p=0,82) e un rischio più alto di eventi avversi nei pazienti trattati con antiepilettici (NNH=3; RR 6,10 [IC95% 1,10-34,63]; p=0,046). Tra i fattori limitanti, abbiamo il rischio di publication bias e in alcuni trial la modalità di randomizzazione è poco chiara. Una revisione sistematica della letteratura (115) ha analizzato un campione di 100 pazienti valutati in un solo studio prospettico con pazienti aventi metastasi cerebrali senza storia di crisi epilettica. L'obiettivo era di valutare la percentuale di pazienti riportanti l'insorgenza di crisi epilettiche a 3 mesi. Lo studio ha evidenziato una mancanza di beneficio tra i pazienti che assumevano e non assumevano una terapia antiepilettica (p=0,90).

Quesito 23. I pazienti con tumore cerebrale primitivo o metastatico senza una storia di crisi epilettiche dovrebbero ricevere terapia profilattica antiepilettica?

Dei 710 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 record sono stati recuperati in full-text. Trattasi di 2 metanalisi che sono state incluse per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Sirven et al. 2004 (116) è stato condotto in termini di metanalisi su un campione di 403 pazienti osservati in 5 studi. I principali criteri di selezione erano: l'inclusione di studi prospettici randomizzati che hanno comparato l'efficacia nell'utilizzo di farmaci antiepilettici AED vs il non utilizzo di AED

in pazienti adulti con tumori cerebrali senza una storia di crisi epilettica, aventi come obiettivo valutare se l'uso di AED possa prevenire l'insorgenza di crisi epilettiche a 1 settimana e a 6 mesi dal trattamento.

Lo studio ha evidenziato: a 1 settimana OR 0,91 (IC95% 0,45-1,83); a 6 mesi OR 1,01 (IC95% 0,51-1,98).

Limiti: Non sono stati considerati antiepilettici di ultima generazione (indirectness).

Lo studio pubblicato da Tremont-Lukas et al. 2008 (117) è stato condotto in termini di metanalisi su un campione di 404 pazienti osservati in 5 studi con criteri di selezione: studi prospettici randomizzati che hanno comparato l'efficacia di AED vs no AED in pazienti adulti con tumori cerebrali senza una storia di crisi epilettica. Lo studio, che aveva come obiettivo la valutazione della riduzione di crisi epilettiche e della tollerabilità del trattamento ed era stato condotto con l'endpoint di valutare la comparsa di crisi epilettiche e l'insorgenza di eventi avversi, non ha evidenziato alcuna differenza nel prevenire le crisi epilettiche (RR 0,94 [IC95% 0,55-1,61]; $p=0,82$). Rischio più alto di insorgenza di eventi avversi nei pazienti con AED (NNH=3; RR 6,10 [IC95% 1,10-34,63]; $p=0,046$).

Limiti: Rischio di bias di pubblicazione; mancano antiepilettici di ultima generazione; in alcuni trial la modalità di randomizzazione è poco chiara.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i limitati benefici sulla prevenzione delle crisi epilettiche e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con tumore cerebrale primitivo o metastatico senza una storia di crisi epilettiche, una terapia antiepilettica profilattica non deve essere presa in considerazione (116-117)	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

In passato è stato ipotizzato che l'utilizzo dell'acido valproico durante la radioterapia in pazienti con glioblastoma potesse migliorare la sopravvivenza globale (119-120); una recente metanalisi di 4 studi randomizzati non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza né con l'uso dell'acido valproico né con il levetiracetam (121).

Profilassi anti-trombotica: è noto che i pazienti con tumore cerebrale hanno un rischio assoluto superiore al 20% di sviluppare episodi tromboembolici (122). Il rischio dipende da numerosi fattori quali l'età, l'obesità, le caratteristiche del tumore, il grado di immobilità, la familiarità, la chirurgia recente, l'uso di steroidi e della chemioterapia (123-124). Tutti i pazienti con neoplasia cerebrale dovrebbero essere valutati per il rischio tromboembolico ed eventualmente ricevere una profilassi anti-trombotica con eparine a basso peso molecolare.

Esiste dimostrazione che la profilassi antitrombotica post-chirurgica con eparine a basso peso molecolare riduce l'incidenza di questi fenomeni senza aumentare in modo significativo il rischio di emorragia cerebrale (125); la profilassi antitrombotica post-chirurgica viene utilizzata generalmente fino a mobilitazione del paziente. L'uso prolungato della profilassi antitrombotica sembra non sia vantaggiosa nel ridurre gli eventi tromboembolici a fronte di un maggior rischio di sanguinamento (126).

Il **trattamento** delle trombosi venose profonde e/o dell'embolia polmonare nei pazienti con tumore cerebrale è sovrapponibile a quello standard, anche se si tende a preferire l'utilizzo delle eparine a basso peso molecolare per la mancanza di interazione con altri farmaci e la mancata necessità di monitorare il livello di coagulazione. Inoltre, sebbene non ci siano studi di confronto nei soli pazienti con tumore cerebrale, l'eparina a basso peso molecolare sembra più vantaggiosa nel ridurre la comparsa di un nuovo evento tromboembolico rispetto al warfarin nei pazienti oncologici (127). L'utilizzo di filtri cavali appare gravato da un maggiore tasso di complicanze locali e di recidive (128). Al momento non sono pubblicati lavori circa il rischio emorragico e la prevenzione di complicanze trombotiche e tromboemboliche nei pazienti con tumore cerebrale trattati con i nuovi anticoagulanti (NAO), pur presentando rispetto agli inibitori della vitamina K diversi vantaggi (minor emivita, maggior maneggevolezza-dosaggio fisso, non necessità di frequenti controlli ematochimici) e la disponibilità per alcuni di essi di antidoti (dabigatran) nonché la potenzialità di monitoraggio dell'effetto anti-coagulante. Nel confronto tra il trattamento con NAO e anti-vitamina K, si è evidenziata una riduzione dei sanguinamenti maggiori del 28% e delle emorragie intracraniche e fatali del 50%. Mancano dati circa gli effetti e i rischi in pazienti con tumore cerebrale e la potenziale interazione con i trattamenti oncologici.

Terapia antiedemigena: un'elevata percentuale di pazienti con tumori cerebrali sviluppano edema cerebrale con comparsa dei sintomi da ipertensione endocranica quali cefalea, vomito e deficit neurologici. I pazienti

sintomatici richiedono un trattamento con glucocorticoidi (129). Il desametasone è il farmaco di scelta a causa della sua lunga emivita, l'elevata attività glucocorticoide e la bassa potenza mineralcorticoide.

Non esistono delle linee guida standardizzate per l'uso della terapia steroidea in pazienti con tumori cerebrali e spesso la terapia varia a seconda delle caratteristiche del paziente. Generalmente, nei casi più gravi la terapia steroidea può iniziare con 16 mg di desametasone al giorno suddivisi in 2 somministrazioni o anche in dose singola (130). Può essere associato anche il mannitolo; la soluzione di mannitolo 18% può essere somministrata al dosaggio di 1 g/kg e ripetuta ogni 6-8 ore (131). Nei casi meno gravi si può utilizzare desametasone 4-8 mg/die.

Per evitare i gravi effetti collaterali degli steroidi è importante utilizzare il dosaggio steroideo più basso possibile; inoltre, dopo aver ottenuto la risposta terapeutica occorre ridurre gradualmente il dosaggio steroideo. Va inoltre segnalato che tutti i trial clinici immunoterapici richiedono come criterio di inclusione un dosaggio di steroidi minimo, se non nullo, in quanto la terapia steroidea esercita una profonda azione immunosoppressiva e riduce l'efficacia dei vari approcci di immunoterapia. Gli steroidi sono comunemente utilizzati anche a scopo profilattico prima dell'intervento chirurgico e durante il trattamento radioterapico.

Le gravi complicanze dovute alla terapia steroidea possono essere l'osteoporosi, l'ipertensione, il diabete, la miopatia, l'immunosoppressione e i disturbi psichiatrici (132).

15. Tumori ependimali

I tumori ependimali intracranici rappresentano <3,5% delle neoplasie cerebrali (133). Le informazioni disponibili provengono prevalentemente da serie retrospettive, numericamente poco consistenti, osservate in periodi di tempo lunghi e spesso inclusive di pazienti sia adulti sia pediatrici. Conseguentemente, l'interpretazione dei risultati e la definizione di linee guida è particolarmente problematica.

I tumori ependimali sono più frequentemente sottotensoriali (60-80%), soprattutto localizzati nel quarto ventricolo. La seconda localizzazione più frequente è il ventricolo laterale, seguita dal terzo ventricolo (133-134). Il quadro clinico è variabile a seconda della sede e delle dimensioni della lesione. Gli ependimomi intraventricolari spesso si presentano con segni e sintomi di ipertensione endocranica per idrocefalo dovuto all'effetto massa della lesione o all'ostruzione della via liquorale. A seconda della sede anatomica, si aggiungeranno

sintomi e segni neurologici focali (134). In caso di lesione nella fossa cranica posteriore la sintomatologia d'esordio può essere rappresentata anche da paresi dei nervi cranici, deficit cerebellari e/o torcicollo per infiltrazione della porzione superiore del midollo cervicale.

L'incidenza di disseminazione spinale dipende dalla sede (1,6% per lesioni sopratentoriali vs 9,7% per lesioni sottotentoriali) e dal grado (2-4,5% per tumori differenziati vs 8-20% per tumori anaplastici) (134).

Tabella 15.1 La classificazione WHO 2021

Tumori ependimali	Grado
Ependimoma sopratentoriale, NAS	2,3
Ependimoma sopratentoriale, positivo per la fusione <i>ZFTA</i>	2,3
Ependimoma sopratentoriale, positivo per la fusione <i>YAPI</i>	2,3
Ependimoma della fossa posteriore, NAS	2,3
Ependimoma della fossa posteriore gruppo A (PFA)	2,3
Ependimoma della fossa posteriore gruppo B (PFB)	2,3
Ependimoma spinale, NAS	2,3
Ependimoma spinale <i>MYCN</i> -amplificato	Non assegnato
Ependimoma mixopapillare	2
Subependimoma	1

La recente classificazione WHO dei tumori del SNC 2021 richiede, per una definizione diagnostica integrata, la combinazione delle caratteristiche istologiche e molecolari e la conoscenza della sede del tumore (5). Gli ependimomi che insorgono nella fossa cranica posteriore sono divisi in due gruppi molecolari distinti: il gruppo fossa posteriore A (PFA) e il gruppo fossa posteriore B (PFB) (135). Gli ependimomi di PFA sono associati ad una prognosi più incerta con gli attuali standard di cura, comunque l'implicazione clinica di questi sottogruppi deve essere ulteriormente valutata. La maggior parte degli ependimomi sopratentoriali è caratterizzata dal punto di vista molecolare da geni di fusione che coinvolgono il gene *ZFTA* (precedentemente *C11orf95*) e il gene *RELA*, come partner più frequente. Nei bambini e negli adolescenti, gli ependimomi *ZFTA* “fusion-positive” e gli ependimomi PFA comprendono la stragrande maggioranza dei casi intracranici.

L'ependimoma con gene di fusione *RELA* è un ependimoma che insorge esclusivamente in sede sopratentoriale, è spesso anaplastico (grado 3) ed è più aggressivo rispetto alle forme prive della fusione.

Gli ependimomi di grado II intramidollari sono frequentemente associati a NF2, compaiono nella seconda e terza decade di vita e sono generalmente guaribili con sola terapia chirurgica. La loro evoluzione clinica, quando associati a NF2, può essere indolente e ci si può limitare alla sorveglianza neuroradiologica senza procedere alla rimozione chirurgica. In ogni caso di sospetto ependimoma spinale apparentemente isolato occorre escludere altre manifestazioni della possibile malattia genetica. Tra gli ependimomi spinali va ricordata la forma *MYCN* amplificata, che costituisce un gruppo clinicamente aggressivo con caratteristiche istologiche di alto grado ed è molto più frequente negli adulti.

15.1 Fattori prognostici

Non esistono fattori prognostici universalmente accettati. Età, sesso, sede, dimensioni della neoplasia, Ki67 e radicalità chirurgica sono identificati come i principali fattori prognostici indipendenti (88, 133, 136-141). In particolare l'estensione della resezione neurochirurgica è il fattore prognostico indipendente più consistente, riportato negli ultimi decenni.

Le pazienti di sesso femminile sembrano avere una prognosi migliore rispetto ai maschi (133, 140). I pazienti adulti sembrerebbero avere una sopravvivenza a 5 anni migliore rispetto ai bambini (55-90% vs 14-60%). Tra i pazienti adulti, l'età <40 anni è stata indicata come fattore prognostico favorevole da alcuni autori, mentre altri non hanno trovato differenze di sopravvivenza utilizzando altri cut-off d'età (50-55 anni) (91, 137).

La sede della neoplasia è un altro fattore prognostico controverso: secondo alcuni autori la sede sottotentoriale sarebbe sfavorevole (88, 142). Al contrario, in una recente analisi condotta su oltre 1300 pazienti registrati (120), i pazienti con localizzazione nella fossa cranica posteriore hanno avuto una sopravvivenza significativamente migliore rispetto alle forme sovratentoriali (133).

L'estensione della resezione chirurgica è da molti autori considerata un fattore prognostico indipendente (88, 139, 143-145). Secondo alcuni non sussisterebbe invece una relazione significativa con la sopravvivenza ma, in questo caso, la mancanza di evidenza potrebbe essere dovuta alla difficoltà di oggettivare al momento dell'intervento il grado di asportazione chirurgica. Una valutazione RM postoperatoria (entro 48 ore dall'intervento) può individuare la presenza di tumore residuo che, in casi selezionati, potrebbe essere sottoposto a un immediato reintervento.

Il grado istologico II secondo classificazione WHO correla con una miglior sopravvivenza (128, 137-140). La sopravvivenza a 5 anni è compresa tra 55% e 87%, con una mediana per gli ependimomi di circa 150 mesi, mentre per gli ependimomi anaplastici è compresa tra 10% e 47%, con una mediana di circa 50 mesi (128).

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

Infine, sempre più emergono informazioni relative a fattori molecolari con potenziale valenza prognostica. In una casistica di 236 pazienti, i pazienti con ependimoma della fossa cranica posteriore H3K27me3-positivi avevano un'eccellente sopravvivenza, mentre i pazienti con presenza di fusione del gene *RELA* o H3K27me3-negativi avevano una prognosi scadente (123). Inoltre la perdita del cromosoma 6 e le mutazioni di *TERT* identificano un sottogruppo di ependimomi a prognosi peggiore (146).

Quesito 24. Nei pazienti con quadro radiologico compatibile con neoplasia ependimale l'asportazione chirurgica radicale può essere considerata il trattamento di prima scelta?

Dei 641 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Metellus et al. 2010 (88) è stato condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo retrospettivo su un campione di 114 pazienti. I principali criteri di selezione erano: pazienti con ependimoma grado II, revisione istologica, età >18 anni, non trattamento radioterapico precedente. Lo studio aveva come obiettivo la valutazione degli outcome di sopravvivenza e progressione.

Lo studio ha evidenziato che la OS a 5 e 10 anni era dell'86,1% e 81,0%; e che la PFS a 5 e 10 anni era del 74,6% e 58,9%.

L'analisi multivariata ha mostrato che l'OS era associata a:

- KPS preoperatorio ($p=0,027$).
- Estensione della chirurgia ($p=0,008$).
- Localizzazione del tumore (sopra- vs sottotentoriale; $p=0,012$).

L'analisi multivariata ha mostrato che il rischio di recidiva era associato a:

- Resezione subtotala ($p=0,001$).
- Localizzazione sovratentoriale ($p=0,038$).

La mortalità perioperatoria è stata del 7,9%.

Limiti: Campione molto limitato arruolato in un tempo relativamente lungo (1990-2004) (imprecisione).

Bilancio beneficio/danno: Considerati i benefici nell'ottenere una diagnosi patologica ed eseguire un debulking di neoplasia ependimale e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	L'asportazione chirurgica radicale può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione purché non comprometta la funzione neurologica (88)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

15.2 Trattamento postoperatorio

Il mancato controllo locale è il motivo principale della scarsa sopravvivenza. Per tale motivo la radioterapia può avere un ruolo fondamentale nel trattamento di questi pazienti. Tutti gli studi sulla radioterapia post-chirurgica degli ependimomi dell'adulto sono retrospettivi e descrittivi senza che sia possibile conoscere i criteri di selezione per il trattamento. Conseguentemente, non si possono ricavare raccomandazioni di qualità elevata sulle indicazioni al trattamento radioterapico postoperatorio (134, 142).

Da numerosi studi retrospettivi, si evince un miglioramento significativo della sopravvivenza per i pazienti trattati con radioterapia, passando da valori di sopravvivenza a 5 anni dello 0-27% al 36,5-87% (134, 141, 147-148). Tuttavia, una recente analisi "propensity score matched" condotta su 1787 pazienti registrati nel National Cancer Database statunitense esclude l'associazione tra radioterapia adiuvante e sopravvivenza (140).

Quesito 25. Nei pazienti con neoplasia ependimale operata la radioterapia può essere considerata come trattamento postoperatorio?

Dei 271 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Jung et al. 2012 (148) è stato condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo retrospettivo su un campione di 30 pazienti. I principali criteri di selezione erano: pazienti con ependimoma

grado $\geq$ II, non trattamento radioterapico precedente. Lo studio aveva come obiettivo la valutazione degli outcome di sopravvivenza, pattern di recidiva e tossicità.

Lo studio ha evidenziato che OS e PFS a 5 anni erano del 66,7% e 56,1%; che la PFS a 5 e 10 anni era del 74,6% e 58,9%. La recidiva di malattia si verificava nel 78,6% dei casi dentro al campo della radioterapia, nel 21,4% fuori dal campo.

L'analisi univariata ha mostrato che OS e PFS erano entrambe associate a:

- grado (II vs III).

Limiti: Campione molto limitato arruolato in un tempo relativamente lungo (1994-2008), inclusione di pazienti pediatrici (imprecisione e indirectness).

Bilancio beneficio/danno: Considerati i dati disponibili in termini di PFS e OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da tumori ependimali, specie in caso di ependimoma di grado III, la radioterapia postoperatoria può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per ridurre l'incidenza di recidive locali (148)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Il volume del trattamento radioterapico può essere limitato al letto operatorio e all'eventuale malattia macroscopica residua. L'irradiazione craniospinale è da considerarsi per i pazienti con evidenza di malattia disseminata (147-150).

Nonostante non si possano trarre dall'analisi della letteratura raccomandazioni solide sull'estensione del CTV, il volume irradiato dovrebbe comprendere il letto operatorio ed eventuali residui macroscopici di malattia con un margine di 1 cm (151-152). A causa dell'eterogeneità delle dosi somministrate nelle varie esperienze cliniche, è problematico formulare raccomandazioni solide in merito. In generale, viene indicata una dose totale di 50,4-54 Gy per gli ependimomi di grado II (136-137, 147-149) e $\geq$ 54 Gy, più spesso pari a 59,4/60 Gy, per gli ependimomi di grado III (136, 149).

I casi con malattia disseminata a livello leptomeningeo o spinale dovrebbero ricevere un'irradiazione cranio-spinale con dosi comprese tra 30 e 36 Gy e boost fino a 45-50 Gy complessivi (con frazioni di 1,8 Gy), sulle sedi di malattia macroscopica midollare (136, 143, 152).

Il ruolo della chemioterapia postoperatoria non è stato valutato nell'adulto e non ci sono perciò indicazioni al suo utilizzo (149).

15.3 Trattamento della recidiva

Alla comparsa di recidiva, i pazienti devono essere ristadiati con RM dell'intero asse poiché la disseminazione leptomeningeale è un evento frequente (fino al 30% nei tumori di grado III) (149). In caso di recidiva locale è indicata una rivalutazione chirurgica. Può inoltre essere considerata l'irradiazione con tecniche ad alta conformazione o radiochirurgiche.

La chemioterapia con schemi come il VEC (vincristina, etoposide, ciclofosfamide), utilizzato nel set pediatrico o negli adolescenti (PMID: 27194148), oppure con schemi contenenti cisplatino, nitrosouree o temozolomide, può essere indicata per il trattamento delle recidive dopo chirurgia e radioterapia (153-158). Esistono alcune segnalazioni della possibile efficacia del bevacizumab (159).

15.4 Follow-up

Il follow-up con RM seriate deve essere eseguito regolarmente anche alla luce del fatto che le riprese di malattia possono essere asintomatiche fino al 43% dei casi (160). La frequenza del follow-up dipende dai fattori prognostici, quali grado di malignità, età e performance status (134).

16. Neoplasie della regione pineale

Per la maggior parte le neoplasie che insorgono nella regione pineale (0,8% dei tumori cerebrali) sono prevalentemente neoplasie a cellule germinali (50%), gliomi e gangliocitomi (25%), mentre le forme pineali propriamente dette (15%) sono molto rare nell'adulto, insorgono nelle II o III decade, e vengono comunemente suddivise in pinealocitomi (grado I, non diffondono nel liquor, sopravvivenza a 5 anni $\geq 85\%$), pinealoblastomi (grado IV, frequente disseminazione liquorale, sopravvivenza a 5 anni $< 60\%$), neoplasie a cellule pineali a

differenziazione intermedia (161) e tumori papillari della regione pineale, recentemente descritti (grado II o III) (162). 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 cerebrospinale con gadolinio), la citologia del liquor ed il dosaggio di α -FP e di β -HCG su liquor e siero (α -FP e β -HCG entrambi elevati depongono per una neoplasia germinale non seminomatosa, la sola elevazione di β -HCG per il seminoma). Le dimensioni della neoplasia, il grado istologico e la disseminazione liquorale rappresentano i principali fattori prognostici.

Data la loro rarità, non esiste un consenso su quale sia il trattamento ottimale. Tuttavia per i tumori **a basso grado** (pinealocitomi e neoplasie pineali a differenziazione intermedia) la resezione chirurgica completa rappresenta il trattamento cardine (163). 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 **a differenziazione intermedia** che presentino malattia localizzata alla diagnosi può consistere in chirurgia massimale e radioterapia adiuvante mentre le forme con disseminazione leptomeningeale beneficiano di un trattamento aggressivo che preveda irradiazione craniospinale e chemioterapia adiuvante (164). Il trattamento dei pinealoblastomi richiede un approccio integrato di chirurgia, radioterapia eventualmente comprensiva dell'asse craniospinale (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) (164-165). La scarsità delle casistiche pubblicate non consente di stabilire la migliore sequenza di trattamento.

L'esperienza clinica è scarsa nei rari tumori papillari della regione pineale e non vi è un trattamento standardizzato. Tuttavia, considerato che queste forme mostrano una frequente tendenza a recidivare (51,6%) (166), un trattamento aggressivo locale con chirurgia massimale e radioterapia adiuvante viene spesso adottato, anche in considerazione di dati che suggeriscono una radiosensibilità dei tumori papillari anche quando utilizzata come approccio esclusivo. Il trattamento radioterapico può essere localizzato (finanche con l'utilizzo di radiochirurgia) o prevedere l'irradiazione dell'intero asse craniospinale. I dati sull'utilizzo di chemioterapia

adiuvante sono scarsi; gli schemi più spesso utilizzati si basano sull'impiego di cisplatino ed etoposide, carboplatino-etoposide e vincristina, temozolomide o nimustina (166-171).

Di recente il gruppo europeo che studia i tumori della regione pineale di ERN-EURACAN ha pubblicato una overview sulla diagnosi e il trattamento di queste neoplasie (172). Per il trattamento delle forme germinali si rimanda al capitolo delle neoplasie germinali.

17. Medulloblastoma dell'adulto

Il medulloblastoma è un tumore embrionale che origina nella fossa cranica posteriore, con una tendenza alla diffusione per via liquorale all'intero sistema nervoso centrale (SNC). L'incidenza in età pediatrica è di 6,5 casi per milione, mentre nella popolazione adulta europea è di 1,1 casi per milione nei maschi e 0,8 casi per milione nelle femmine. È il più comune tumore cerebrale maligno nei bambini (15-25% di tutti i tumori cerebrali primitivi del bambino); rappresenta meno dell'1% dei tumori del SNC negli adulti, tuttavia circa il 25% dei pazienti con medulloblastoma viene diagnosticato tra i 15 e i 44 anni (173-174). Si manifesta prevalentemente con ipertensione endocranica associata a sindrome cerebellare. Ha elevata tendenza alla disseminazione liquorale, fino al 40% dei casi.

La RM cerebrale pre e post-chirurgica (post-chirurgica, eseguita entro 48 ore dalla chirurgia), la RM spinale (possibilmente pre-chirurgica) e l'esame citologico del liquor (eseguito 15 giorni dopo la chirurgia) costituiscono gli esami fondamentali, in base ai quali viene definito lo stadio M secondo Chang; mentre lo stadio T, che si riferiva alle dimensioni ed ai rapporti con il pavimento del quarto ventricolo del tumore primitivo, non ha più rilevanza prognostica:

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

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

Medulloblastoma, geneticamente definito:

- Medulloblastoma, WNT-attivato.
- Medulloblastoma, SHH-attivato e TP53-mutato.
- Medulloblastoma, SHH-attivato e TP53-wild-type.
- Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH (che comprende i gruppi 3 e 4).

Medulloblastoma, istologicamente definito:

- Medulloblastoma classico.
- Medulloblastoma desmoplastico/nodulare.
- Medulloblastoma con estesa nodularità.
- Medulloblastoma a grandi cellule/anaplastico.

I medulloblastomi nell'adulto sono malattie orfane che differiscono dalla loro controparte pediatrica. L'attivazione della via WNT è solitamente sporadica (circa 10% dei casi dell'adulto), sebbene possa essere presente una mutazione costituzionale sottostante (una predisposizione a sviluppare medulloblastomi per una mutazione costituzionale nel gene APC). L'istologia è tipicamente classica. Raramente metastatizzano. La sopravvivenza a 5 anni nei WNT dell'adulto è attorno all'80% (un po' inferiore rispetto a quanto riscontrato in età pediatrica). La buona prognosi di questo gruppo lo ha reso, in età pediatrica, candidato a protocolli di "de-escalation" di dose di radioterapia e anche della chemioterapia adiuvante con l'obiettivo di ridurre gli effetti collaterali a lungo termine da terapia.

La maggior parte dei medulloblastomi dell'adulto sono classificati come classici o desmoplastici e rientrano nel sottogruppo SHH (circa il 50-60% dei casi dell'adulto), principalmente con mutazioni con perdita di funzione nel PTCH1 e alcuni con mutazioni TP53, somatiche o dovute alla mutazione germinale sottostante. Inoltre i medulloblastomi SHH dell'adulto si distinguono da quelli pediatrici per la presenza più frequente di mutazioni dei geni PTCH1 e SMO. La prognosi è intermedia, con una sopravvivenza a 5 anni del 70%.

Il gruppo 3, estremamente raro in età adulta (<2%), presenta un'alta tendenza alla metastatizzazione (45%).

La mutazione/amplificazione più frequente riguarda il proto-oncogene MYC.

Infine il 20-25% dei medulloblastomi dell'adulto appartiene al gruppo 4. La metastatizzazione si verifica nel 35-40% dei casi. La maggior parte presenta istologia a grandi cellule. Prediligono il sesso maschile. Le principali alterazione genetiche sono l'amplificazione di MYCN e di CDK6. La prognosi a 5 anni, per le forme localizzate, è del 75% (175-178).

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

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

In età pediatrica lo studio internazionale europeo in corso dal 2014 (SIOP PNET 5, Società Internazionale di Oncologia Pediatrica) attivato nel 2014 ha esteso l'eleggibilità anche ai pazienti giovani (fino ai 22 anni), stratificando i pazienti in base ad una serie di parametri clinici (quelli sopra definiti), patologici (assenza o presenza di anaplasia) e, per la prima volta nella storia della cura di questa malattia, di fattori biologici (amplificazione C-Myc e MycN, espressione nucleare e mutazione per beta-catenina, mutazione di TP53) identificati sull'analisi del tessuto tumorale. I pazienti a prognosi più favorevole, per cui è stata elaborata una strategia con riduzione della dose totale di radioterapia craniospinale (CSI) e del numero complessivo di cicli di chemioterapia, sono identificati, oltre che dai criteri di rischio standard già sopra definiti anche dalla presenza di espressione nucleare di beta-catenina che deve essere confermata da almeno un'altra metodica di analisi (mutazione valutata con tecnica FISH o analisi citogenetica della delezione del cromosoma 6) e recentemente anche dal profilo di metilazione. I pazienti a rischio standard sono stati randomizzati per ricevere o meno carboplatino giornaliero concomitante durante la radioterapia, mentre la chemioterapia post radioterapia era la stessa per i due bracci (cisplatino, lomustina e vincristina, alternati a vincristina e ciclofosfamide) per una durata complessiva di 8 cicli.

La maggior parte degli studi sugli adulti pubblicati sono piccoli studi eterogenei retrospettivi non randomizzati eseguiti in un singolo centro con breve follow-up. In considerazione della sua rarità, pertanto, il trattamento del medulloblastoma dell'adulto si basa essenzialmente sull'esperienza pediatrica, su piccoli studi retrospettivi e sui dati provenienti da uno studio prospettico nell'adulto (179-180).

L'EORTC ha recentemente attivato uno studio internazionale per il medulloblastoma dell'adulto. Lo studio EORTC 1634-BTG/NOA-23 per pazienti post-puberi con medulloblastoma a rischio standard sarà finalizzato ad aumentare l'efficacia del trattamento e a diminuire la tossicità ad esso legata. I pazienti saranno randomizzati tra dose standard versus radioterapia a dosaggio ridotto; i pazienti del sottogruppo SHH saranno randomizzati tra l'inibitore SMO sonidegib in aggiunta alla radio e chemioterapia standard, versus radio e chemioterapia standard da sole (181).

Il trattamento convenzionale del medulloblastoma dell'adulto **a rischio standard** consiste generalmente nella resezione chirurgica seguita dalla radioterapia craniospinale (CSI 36 Gy) + boost di 18-19,8 Gy sulla fossa cranica posteriore, per una dose complessiva di 54-55,8 Gy, con frazionamento di 1,8 Gy per frazione. Il trattamento radiante craniospinale dovrebbe essere eseguito da team esperti in questa tecnica per evitare il rischio di sotto o sovradosaggi, vista la complessità del target e l'impossibilità, con i tradizionali acceleratori lineari, di poter coprire l'intero volume senza ricorrere a giunzioni fra campi radioterapici contigui (179). Dal punto di vista tecnico il trattamento craniospinale ha avuto notevoli miglioramenti con l'introduzione della radioterapia ad intensità modulata (IMRT), della terapia ad archi modulati volumetrici (VMAT) e della tomoterapia elicoidale (TOMO). La limitata disponibilità e l'elevato costo della tecnologia per i protoni costituiscono attualmente un ostacolo al suo utilizzo generalizzato anche negli adulti. Va però ricordato come i possibili vantaggi in termini di effetti collaterali a distanza (ad es. secondi tumori radioindotti) di queste nuove tecnologie ad alta conformazione di dose decrescono con l'aumentare dell'età.

I risultati del trattamento convenzionale craniospinale + boost hanno portato ad una PFS a 5 anni $\cong$ 75% anche negli adulti (182).

Negli adulti a rischio standard, con malattia non metastatica, l'irradiazione craniospinale standard seguita da chemioterapia di mantenimento (CCNU, cisplatino-vincristina) risulta in una sopravvivenza libera da eventi (EFS) a 4 anni e una sopravvivenza globale (OS) rispettivamente del 68% e dell'89% (183).

Uno studio prospettico italiano su 43 pazienti adulti con medulloblastoma, a rischio standard ha rilevato un significativo impatto sulla sopravvivenza nel gruppo trattato con radioterapia CSI 36 Gy e chemioterapia (cisplatino 25 mg/m² giorni 1-4, etoposide 40 mg/m² giorni 1-4, $\pm$ ciclofosfamide 1000 mg/m² giorno 4), rispetto ai pazienti trattati con radioterapia CSI da sola (OS a 5, 10, 15 anni del 100%, 100% e 100%, nei pazienti

trattati con radioterapia + chemioterapia, e 100%, 79%, 60% con radioterapia da sola). Va segnalato come i 15 pazienti che avevano ricevuto chemioterapia avessero o un piccolo residuo post-chirurgico (anche se $<1,5$ cm) o fossero in ritardo con l'inizio previsto della radioterapia. Secondo gli autori, il regime chemioterapico a base di platino ed etoposide sembra più praticabile in età adulta rispetto agli schemi pediatrici (183).

Nella letteratura sempre più spesso vengono riportati i risultati dell'approccio pediatrico anche nelle casistiche dell'adulto, con l'obiettivo di valutare la riduzione delle dosi complessive di radioterapia craniospinale seguite da chemioterapia adiuvante.

Uno studio francese su 253 pazienti adulti, di cui 124 a rischio standard, non ha evidenziato differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con dosi craniospinali >34 Gy e pazienti trattati con dosi <34 Gy + chemioterapia (184), dato convalidato da uno studio retrospettivo americano su 29 pazienti adulti (175) e da uno studio italo-francese su 44 soggetti adulti (185).

Lo studio tedesco HIT 2000, su 70 pazienti con medulloblastoma ed età alla diagnosi ≥ 21 anni (182), ha confermato un impatto sfavorevole sulla prognosi del residuo neoplastico post-operatorio, mentre non ha riscontrato differenze in termini di EFS ed OS tra il gruppo di pazienti che ha ricevuto o meno chemioterapia adiuvante dopo la radioterapia. Lo stesso studio ha tuttavia evidenziato come ci sia un gruppo di pazienti a rischio standard trattati con radioterapia CSI a "dosi ridotte" 23,4 Gy + chemioterapia che presenta la stessa prognosi dei pazienti trattati con radioterapia CSI esclusiva a dosi di 35,2 Gy.

Di recente sono stati inoltre pubblicati i risultati di un'ampia casistica retrospettiva di 751 pazienti adulti (età mediana 29 anni; range 18-85) con medulloblastoma (88% con malattia M0), diagnosticati tra il 2004 e il 2012 ed estratti dal National Cancer Data Base, che raccoglie circa il 70% dei tumori diagnosticati negli USA. I pazienti avevano ricevuto radioterapia CSI postoperatoria $\pm$ chemioterapia. L'OS a 5 anni si è dimostrata significativamente superiore nel gruppo che aveva ricevuto la terapia combinata radioterapia + chemioterapia verso il gruppo che aveva ricevuto solo radioterapia (OS a 5 anni 86% vs 72%, $p < 0,0001$). Complessivamente i risultati migliori in termini di sopravvivenza per i pazienti che avevano ricevuto la terapia combinata riguardavano gli M0 e quelli trattati con dosi di radioterapia CSI di 36 Gy. I pazienti trattati con dosi tra i 30 ed i 36 Gy CSI sembravano comunque presentare un outcome simile tra loro (186).

Infine uno studio retrospettivo internazionale ha raccolto 206 pazienti con medulloblastoma (età mediana 29 anni; range 16-66) (62% con malattia M0) diagnosticati tra il 1976 e il 2014 nell'ambito del Rare Cancer Network. Il 96% dei pazienti aveva ricevuto radioterapia CSI ed il 48% chemioterapia. All'analisi multivariata, il Karnofsky Performance Status (KPS ≥ 80) è risultato prognosticamente significativo come fattore favorevole per il controllo locale di malattia, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza complessiva ($p < 0,04$). I pazienti trattati anche con chemioterapia presentavano migliore controllo locale, che si traduceva in una migliore sopravvivenza ($p < 0,03$) (187).

Diverse analisi pubblicate sottolineano quindi il ruolo potenziale della chemioterapia adiuvante negli adulti. Non è ancora definita, nei pazienti adulti a rischio standard contrariamente a quanto già evidenziato in età pediatrica, la dose ottimale di radioterapia CSI da associare. Un recente lavoro retrospettivo è stato condotto su 44 pazienti adulti non metastatici (età mediana 28 anni; range 18-48), R0 o R1 dopo chirurgia, trattati tra il 1996 e il 2018 presso il Centre Léon Bérard (Lione) e l'INT (Milano) con dosi ridotte di radioterapia CSI (36 pazienti con 23,4 Gy CSI e 8 pazienti con 30,6 Gy CSI), più chemioterapia. La PFS e l'OS sono risultate 82,2% e 89% rispettivamente a 5 anni, e 78,5% e 75,2% rispettivamente a 10 anni. I risultati non sono stati significativamente differenti rispetto ad un gruppo di confronto di 54 bambini con le medesime caratteristiche di malattia (188).

In conclusione, è verosimile che l'aggiunta della chemioterapia, insieme ad una sempre più attenta stadiazione e selezione dei pazienti, possa consentire anche nei pazienti adulti a rischio standard una riduzione della dose di CSI, rispetto ai 36 Gy standard, analogamente a quanto si è verificato in età pediatrica (189). L'efficacia di tale approccio dovrebbe idealmente essere dimostrata attraverso studi di non inferiorità, tuttavia, a causa della rarità della malattia in età adulta, studi prospettici randomizzati sembrano essere proponibili solo nell'ambito di studi internazionali. Mentre nel bambino con medulloblastoma a rischio standard si è recentemente stabilito che 23,4 Gy sono la dose soglia di radioterapia CSI al di sotto della quale, in combinazione con la chemioterapia, non sia prudente andare se non in condizioni estremamente selezionate (190), non sappiamo quale sia questa dose nell'adulto e se, a parità di istologia e di caratteristiche biologiche, sia diversa rispetto all'età pediatrica. Analoghe considerazioni possono essere fatte anche per il boost, in quanto l'irradiazione convenzionale dell'intera fossa cranica posteriore irradia circa il 35% dell'intero volume encefalico e il 60% dei lobi

temporali (191). Viene sempre più spesso valutata, almeno nei moderni protocolli pediatrici, la possibilità di erogare il boost di radioterapia al solo letto tumorale postoperatorio e non all'intera fossa cranica posteriore, con conseguente riduzione significativa della dose erogata ai lobi temporali, alla coclea e all'ipotalamo.

È quindi auspicabile che una migliore comprensione delle caratteristiche biologiche, delle tossicità tardive e della condizione sociale/lavorativa di questi pazienti dopo la fine delle cure possa permettere anche nell'adulto una migliore personalizzazione del trattamento (192).

Il medulloblastoma **ad alto rischio** richiede un trattamento che preveda l'utilizzo sia della radioterapia sia della chemioterapia, anche se la sequenza e le dosi rimangono controverse (radioterapia seguita dalla chemioterapia, chemioterapia a sandwich pre e post-radioterapia, chemioterapia di mantenimento ecc.); 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 craniospinale (39,6-40 Gy) con boost fino a 45-50 Gy (a 1,8 Gy-2 Gy/frazione) sulle aree con malattia macroscopica (180, 193-194). Lo studio in corso della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica (SIOP-HRMB, Studio prospettico internazionale Bambini, adolescenti e adulti con diagnosi di Medulloblastoma ad alto rischio) valuterà approcci combinati di chemioterapia e radioterapia in maniera randomizzata. Per la radioterapia verranno studiati dosi e frazionamenti diversi, per la chemioterapia verrà valutato il trattamento mieloablativo versus le dosi standard ed infine verrà anche randomizzata la chemioterapia di "mantenimento". I risultati di questo studio controllato, e molto complesso, potranno portare maggiore evidenza nei diversi approcci terapeutici finora utilizzati, anche per i pazienti adulti. La fattibilità dei protocolli pediatrici negli adulti è talvolta ostacolata a causa della ridotta tolleranza ematologica e del rischio di neuropatie secondarie alla chemioterapia. Nel prossimo futuro, i diversi sottogruppi di medulloblastomi potranno essere trattati sempre più con terapie personalizzate. Un follow-up adeguato anche per il medulloblastoma dell'adulto potrà dare indicazioni su quale possa il trattamento più adatto per questa fascia di età.

I pazienti trattati con radio e/o chemioterapia per medulloblastoma richiedono un lungo follow-up poiché possono successivamente sviluppare deficit ormonali, neurocognitivi (195) e/o seconde neoplasie (se esposti a nitrosouree, alchilanti o etoposide). Data la cronicità degli esiti del trattamento, presenti in almeno il 60-70% dei casi, è opportuno che ai pazienti venga offerto l'accesso a consulenze multispecialistiche per gli aspetti

endocrini, neurocognitivi, visivi, audiologici e neurologici. L'elevata incidenza di sterilità a fronte della lunga aspettanza di vita impone di proporre la criopreservazione dei gameti nei soggetti più giovani, o comunque che esprimono la volontà di avere in futuro dei figli (196).

La rarità di queste neoplasie, l'importanza di un approccio combinato, l'assoluta specificità del trattamento, soprattutto per quanto riguarda la radioterapia, suggeriscono che questi pazienti debbano essere seguiti in centri con specifica esperienza.

Quesito 26. Nei pazienti adulti affetti da medulloblastoma a rischio standard è raccomandabile una riduzione di dose della radioterapia craniospinale (CSI) rispetto ai 36 Gy convenzionali, se questa viene associata a chemioterapia?

Dei 1702 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 8 record sono stati recuperati in full-text e inclusi per rispondere al quesito.

Gli studi di:

1. Frappaz 2018 (177);
2. De 2018 (197);
3. Padovani 2007 (184);
4. Kann 2017 (186);
5. Atalar 2018 (187);
6. Friedrich 2013 (183);
7. Michalski 2016 (190);
8. Massimino 2020 (188).

Sono stati condotti in termini di: 1) revisione della letteratura, adulti; 2-3-4-5-8) analisi retrospettive; 6) studio prospettico osservazionale multicentrico in accordo al protocollo HIT 2000, adulti; 7) studio di fase III, randomizzato, pediatrico su casistiche variabili da 29 a 751 pazienti.

I principali criteri di selezione erano la diagnosi di medulloblastoma e i trattamenti con radio e chemioterapia. Tali studi avevano come obiettivo la valutazione di: 1-6) definire se esiste un subset di pazienti adulti con medulloblastoma a rischio standard che possa beneficiare del trattamento adiuvante con chemioterapia post-radioterapia; obiettivi secondari: vedere se esiste un gruppo di pazienti che può essere trattato con dosi ridotte

di radioterapia craniospinale rispetto allo standard di 36 Gy, se associate a chemioterapia adiuvante; 7) definire se, in età pediatrica, può essere evitata l'irradiazione dell'intera fossa cranica posteriore in favore dell'irradiazione del letto tumorale; 8) definire se nei bambini di età 3-7 anni la radioterapia CSI a 23,4 Gy è equivalente ai 18 Gy (associata in entrambi i gruppi a chemioterapia adiuvante).

Gli outcome indagati sono stati EFS, OS, previsione di riduzione dei danni tardivi legati al trattamento cranio-spinale alla riduzione della dose complessiva erogata.

Questi studi hanno evidenziato:

- 1. Frappaz 2018** (177): non formula considerazioni specifiche rispetto alla riduzione di dose della CSI, tuttavia suggerisce che anche nell'adulto come in età pediatrica vi sia un gruppo di pazienti che potrebbe beneficiare di trattamenti personalizzati con l'intento di ridurre gli effetti tardivi in particolare legati alle dosi di radioterapia.
- 2. De 2018** (197): 29 pazienti adulti consecutivi osservati dal 1990 al 2016, di cui 7/17 a rischio standard trattati con 23,4 Gy CSI + CT. Nei 7 pazienti trattati con radioterapia CSI a 23,4 Gy non sono state osservate ricadute, tuttavia un paziente è deceduto per sepsi ed uno per broncopolmonite secondaria ad aspirazione per disturbo respiratorio da necrosi del tronco.
- 3. Padovani 2007** (184): gli autori affermano che non c'è una differenza significativa in termini di OS e di ricaduta spinale o encefalica tra i pazienti trattati con radioterapia CSI >34 Gy (224 pz) e quelli trattati con dosi <34 Gy + chemioterapia (22 pz): 3 pazienti hanno sviluppato ricaduta spinale con 36 Gy, e 2 con 30 Gy. Tuttavia nell'analisi univariata, considerando solo la dose al midollo spinale, <29 Gy vs >29 Gy, c'è una differenza di OS a 10 anni di 17 punti in favore della dose più alta (46% vs 63%), anche se non viene specificato quali di questi pazienti erano a rischio standard o ad alto rischio.
- 4. Kann 2017** (186): l'OS a 5 anni si è dimostrata significativamente superiore nel gruppo che aveva ricevuto la terapia combinata radioterapia + chemioterapia verso il gruppo che aveva ricevuto solo radioterapia (OS a 5 anni 86% vs 72%; $p < 0,0001$). Complessivamente i risultati migliori, in termini di sopravvivenza per i pazienti che avevano ricevuto la terapia combinata, riguardavano gli M0 e quelli trattati con dosi di radioterapia CSI di 36 Gy. I pazienti trattati con dosi tra i 30 ed i 36 Gy CSI (350 pz) sembravano comunque presentare un outcome simile tra loro.

5. **Atalar 2018** (187): il Karnofsky Performance Status (KPS ≥ 80) è risultato prognosticamente significativo come fattore favorevole per il controllo locale di malattia, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza complessiva ($p < 0,04$). I pazienti trattati anche con chemioterapia presentavano migliore controllo locale, che si traduceva in una migliore sopravvivenza ($p < 0,001$). Gli autori alla fine della discussione suggeriscono che forse, in base a dati biologici, in futuro sarà possibile applicare una de-escalation di dose CSI in associazione alla chemioterapia.
6. **Friedrich 2013** (183): impatto sfavorevole sulla prognosi del residuo neoplastico post-operatorio, mentre non sono state riscontrate differenze in termini di EFS ed OS tra il gruppo di pazienti che ha ricevuto o meno chemioterapia adiuvante dopo la radioterapia. Lo stesso studio ha tuttavia evidenziato come ci sia un gruppo di pazienti a rischio standard trattati con radioterapia CSI a “dosi ridotte” 23,4 Gy + chemioterapia che presenta la stessa prognosi (EFS e OS) dei pazienti trattati con radioterapia CSI esclusiva a dosi di 35,2 Gy. Il gruppo di pazienti trattati con dosi ridotte è tuttavia composto da soli 9 pazienti rispetto ai 47 pazienti trattati con dosi standard.
7. **Michalski 2016** (190): nei medulloblastomi dell’età pediatrica a rischio standard trattati con radioterapia craniospinale + chemioterapia può essere evitata l’irradiazione dell’intera fossa cranica posteriore in favore dell’irradiazione del letto tumorale. Nei bambini di età 3-7 anni la radioterapia CSI a 18 Gy non è equivalente in termini di EFS a 23,4 Gy (EFS a 5 anni 72% vs 83%).
8. **Massimino 2020** (188): 44 pazienti adulti non metastatici trattati dopo l’intervento con dosi ridotte di radioterapia CSI (36 pazienti con 23,4 Gy CSI e 8 pazienti con 30,6 Gy CSI), più chemioterapia. La PFS e l’OS sono risultate 82,2% e 89% rispettivamente a 5 anni, e 78,5% e 75,2% rispettivamente a 10 anni. I risultati non sono stati significativamente differenti rispetto ad un gruppo di confronto di 54 bambini con le medesime caratteristiche di malattia.

Limiti: Gli studi riportati sono per lo più casistiche retrospettive, che spesso mancano di dettagli specifici relativi al trattamento per i rischi standard. L’unico studio randomizzato è stato condotto su una popolazione di età pediatrica/adolescenti. Il periodo storico di inclusione è lungo, con possibili bias soprattutto nella qualità del dato radiologico e della tecnica radioterapica. Le serie che descrivono gruppi di medulloblastomi a rischio

standard trattati con dosi ridotte di radioterapia CSI + chemioterapia spesso traggono conclusioni da piccoli numeri. Rischio di bias alto.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i limitati benefici e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei medulloblastomi a rischio standard dell'adulto, una riduzione della dose di radioterapia CSI quando questa viene associata alla chemioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (177, 183-184, 186-188, 190, 197), ma può essere considerata all'interno di studi clinici controllati	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Una riduzione della dose di radioterapia CSI in associazione alla chemioterapia nei medulloblastomi a rischio standard dell'adulto dovrebbe essere presa in considerazione solo all'interno di studi clinici controllati.

Quesito 27. Nei pazienti adulti affetti da medulloblastoma a rischio standard è raccomandabile associare la chemioterapia alla radioterapia a dosi convenzionali?

Dei 1702 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 7 record sono stati recuperati in full-text e inclusi per rispondere al quesito.

Gli studi pubblicati da:

1. Frappaz 2018 (177);
2. De 2018 (197);
3. Padovani 2007 (184);
4. Kann 2017 (186);
5. Atalar 2018 (187);
6. Friedrich 2013 (183);
7. Michalski 2016 (190).

Sono stati condotti in termini di revisione della letteratura, adulti; analisi retrospettive; studio prospettico osservazionale multicentrico in accordo al protocollo HIT 2000, adulti; studio di fase III, randomizzato, pediatrico su casistiche variabili da 29 a 751 pazienti.

I principali criteri di selezione erano la diagnosi di medulloblastoma e i trattamenti con radio e chemioterapia.

Tali studi avevano come obiettivo la valutazione di definire se esiste un subset di pazienti adulti con medulloblastoma a rischio standard che possa beneficiare del trattamento adiuvante con chemioterapia post-radioterapia. Obiettivi secondari: vedere se esiste un gruppo di pazienti che può essere trattato con dosi ridotte di radioterapia craniospinale rispetto allo standard di 36 Gy, se associate a chemioterapia adiuvante.

Definire se, in età pediatrica, può essere evitata l'irradiazione dell'intera fossa cranica posteriore in favore dell'irradiazione del letto tumorale. Definire se nei bambini di età 3-7 anni la radioterapia CSI a 23,4 Gy è equivalente ai 18 Gy (associata in entrambi i gruppi a chemioterapia adiuvante).

Gli outcome indagati sono stati EFS, OS, previsione di riduzione dei danni tardivi legati al trattamento cranio-spinale alla riduzione della dose complessiva erogata.

Questi studi hanno evidenziato che:

1. **Frappaz 2018** (177): non formula considerazioni specifiche rispetto alla riduzione di dose della CSI, tuttavia suggerisce che anche nell'adulto come in età pediatrica vi sia un gruppo di pazienti che potrebbe beneficiare di trattamenti personalizzati con l'intento di ridurre gli effetti tardivi in particolare legati alle dosi di radioterapia.
2. **De 2018** (197): 29 pazienti adulti consecutivi osservati dal 1990 al 2016, di cui 7/17 a rischio standard trattati con 23,4 Gy CSI + CT. Nei 7 pazienti trattati con radioterapia CSI a 23,4 Gy non sono state osservate ricadute, tuttavia un paziente è deceduto per sepsi ed uno per broncopolmonite secondaria ad aspirazione per disturbo respiratorio da necrosi del tronco.
3. **Padovani 2007** (184): gli autori affermano che non c'è una differenza significativa in termini di OS e di ricaduta spinale o encefalica tra i pazienti trattati con radioterapia CSI >34 Gy (224 pz) e quelli trattati con dosi <34 Gy + chemioterapia (22 pz): 3 pazienti hanno sviluppato ricaduta spinale con 36 Gy, e 2 con 30 Gy. Tuttavia nell'analisi univariata, considerando solo la dose al midollo spinale, <29 Gy vs >29 Gy, c'è una differenza di OS a 10 anni di 17 punti (46% vs 63%), anche se non viene specificato quali di questi pazienti erano a rischio standard o ad alto rischio!
4. **Kann 2017** (186): l'OS a 5 anni si è dimostrata significativamente superiore nel gruppo che aveva ricevuto la terapia combinata radioterapia + chemioterapia verso il gruppo che aveva ricevuto solo radioterapia (OS a 5 anni 86% vs 72%; $p < 0,0001$). Complessivamente i risultati migliori in termini di sopravvivenza per i

pazienti che avevano ricevuto la terapia combinata riguardavano gli M0 e quelli trattati con dosi di radioterapia CSI di 36 Gy. I pazienti trattati con dosi tra i 30 ed i 36 Gy CSI (350 pz) sembravano comunque presentare un outcome simile tra loro.

5. **Atalar 2018** (187): il Karnofsky Performance Status (KPS >80) è risultato prognosticamente significativo come fattore favorevole per il controllo locale di malattia, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza complessiva ($p < 0,04$). I pazienti trattati anche con chemioterapia presentavano migliore controllo locale, che si traduceva in una migliore sopravvivenza ($p < 0,001$). Gli autori alla fine della discussione suggeriscono che forse, in base a dati biologici, in futuro sarà possibile applicare una de-escalation di dose CSI in associazione alla chemioterapia.
6. **Friedrich 2013** (183): lo studio ha mostrato impatto sfavorevole sulla prognosi del residuo neoplastico post-operatorio, mentre non sono state riscontrate differenze in termini di EFS ed OS tra il gruppo di pazienti che ha ricevuto o meno chemioterapia adiuvante dopo la radioterapia. Lo stesso studio ha tuttavia evidenziato come ci sia un gruppo di pazienti a rischio standard trattati con radioterapia CSI a “dosi ridotte” 23,4 Gy + chemioterapia che presenta la stessa prognosi (EFS e OS) dei pazienti trattati con radioterapia CSI esclusiva a dosi di 35,2 Gy. Il gruppo di pazienti trattati con dosi ridotte è tuttavia composto da soli 9 pazienti rispetto ai 47 pazienti trattati con dosi standard.
7. **Michalski 2016** (190): nei medulloblastomi dell’età pediatrica a rischio standard trattati con radioterapia craniospinale + chemioterapia può essere evitata l’irradiazione dell’intera fossa cranica posteriore in favore dell’irradiazione del letto tumorale. Nei bambini di età 3-7 anni la radioterapia CSI a 18 Gy non è equivalente in termini di EFS a 23,4 Gy (EFS a 5 anni 72% vs 83%).

Limiti: Gli studi riportati sono per lo più casistiche retrospettive, che spesso mancano di dettagli specifici relativi al trattamento per i rischi standard. L’unico randomizzato è stato condotto su una popolazione età pediatrica/adolescenti (11). Il periodo storico di inclusione è lungo con possibili bias soprattutto nella qualità del dato radiologico. Le serie che descrivono gruppi con medulloblastomi a rischio standard, trattati con dosi ridotte di radioterapia CSI + chemioterapia, spesso traggono conclusioni da piccoli numeri. Rischio di bias alto.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i dati disponibili in termini di PFS e OS e valutati i potenziali rischi, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel medulloblastoma a rischio standard dell'adulto, l'associazione di una chemioterapia alla radioterapia a dosi convenzionali può essere presa in considerazione come prima opzione (177, 183-184, 186-188, 190, 197)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

18. Linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo del SNC

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) primitivo del SNC (PCNSL) costituisce il 4% di tutti i tumori cerebrali e il 4–6% di tutti i linfomi non-Hodgkin extranodali, con un'incidenza in continuo aumento soprattutto nei soggetti >65 anni. Il PCNSL è stato riconosciuto per la prima volta come entità distinta nella classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2017. Nell'edizione 2022 di questa stessa classificazione è stato invece inserito nel gruppo dei "Linfomi a grandi cellule B delle sedi immuno-privilegiate" (198), mentre è considerato ancora un'entità specifica nell'*International Consensus Classification* delle neoplasie mature linfoide (199). Si distinguono una forma che si presenta in pazienti immunodepressi (AIDS o post-trapianto), generalmente correlata a infezione da EBV (di cui non tratteremo in queste linee guida), e una forma che si presenta in pazienti immunocompetenti non EBV-correlata. In entrambi i casi si tratta di forme aggressive con un'alta incidenza di comorbidità secondarie all'infiltrazione cerebrale di malattia. Generalmente il linfoma insorge a livello parenchimale: nelle sedi di sostanza bianca, in strutture cerebrali profonde e/o periacqueduttali. Il coinvolgimento concomitante vitro-retinico si osserva nel 15-20% dei casi di PCNSL ed è tipicamente bilaterale; il coinvolgimento liquorale si osserva nel 10-18% dei casi. Le localizzazioni sistemiche di malattia, che per definizione di PCNSL non costituiscono sedi di malattia all'esordio, possono essere sedi di malattia in caso di recidiva o refrattarietà in una minoranza di casi (1,5%) (200). Radiologicamente si presenta come una lesione nodulare, singola (50-60%) o multipla (più frequente nei pazienti immunodepressi), che appare iso/ipo-intensa sulle sequenze pesate T2, con importante edema

circostante e omogeneo ed intenso enhancement dopo infusione di mezzo di contrasto. La malattia si presenta generalmente con sintomi neurologici poco specifici come alterazioni della personalità, cefalea, confusione, letargia, disturbi visivi (masquerade syndrome), così come sintomi neurologici focali con alterazioni della forza e/o della sensibilità. I sintomi B tipici delle patologie linfoproliferative sistemiche (febbre di origine sconosciuta, sudorazioni notturne e perdita di peso non volontaria >10%) sono rari nei PCNSL.

18.1 Diagnosi e stadiazione

La diagnosi deve essere istologica ed eseguita mediante biopsia stereotassica. La resezione chirurgica non deve essere considerata come metodo diagnostico di prima scelta a causa del più elevato tasso di morbidità. Solo in pochi casi la diagnosi può essere fatta grazie al riscontro di cellule neoplastiche nel liquor o nel vitreo (diagnosi citologica) data la bassa affidabilità diagnostica (<20%). Tuttavia, i campioni di liquido cerebrospinale, a meno che la procedura non sia tecnicamente controindicata (i.e. masse cerebrali concomitanti e/o edema perilesionale esteso), devono essere raccolti da tutti i pazienti con PCNSL sospetto o confermato per la diagnosi e la stadiazione, comprendendo la valutazione di parametri fisico-chimici, citologia convenzionale e citometria a flusso. Quest'ultima può consentire la rilevazione di una popolazione linfocitaria monoclonale nel liquor (restrizione o riarrangiamento dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline), aumentando la sensibilità diagnostica.

Salvo situazioni di emergenza, come casi di ipertensione endocranica non responsivi a terapia anti-edemigena (mannitolo), non bisognerebbe 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.

La risposta radiologica dopo terapia steroidea (40% dei pazienti), definita “vanishing tumor”, non deve essere considerata diagnostica di linfoma cerebrale, poiché anche altre forme non linfomatose (sarcoidosi, sclerosi multipla, encefalomyelite acuta e altre neoplasie benigne e maligne) possono presentare una significativa risposta agli steroidi (196).

La stadiazione è di fondamentale importanza in considerazione della differente prognosi e terapia dei pazienti con PCNSL rispetto ai pazienti con interessamento secondario del SNC (201). Essa comprende RM dell'encefalo con gadolinio, PET-FDG (che si è dimostrata superiore rispetto alla TC, identificando

localizzazioni sistemiche nel 4-12% dei pazienti con sospetto PCNSL), esame chimico/fisico, citologico e immunofenotipico del liquor, ricerca di eventuale infezione da HIV ed EBV, visita oculistica da parte di un esperto oftalmologo con esame del fundus e angiografia retinica o OCT per escludere infiltrazione del corpo vitreo o della retina, esame emocromocitometrico con assetto linfocitario e LDH. Per accertare eventuali positività/sospetto alla PET di localizzazioni al di fuori del SNC o se la FDG-PET non è disponibile, è raccomandata l'esecuzione di TC collo-torace-addome-bacino con mezzo di contrasto, ecografia testicolare e biopsia con aspirazione del midollo osseo. Quest'ultima è consigliata anche per studiare eventuali citopenie. Negli ultimi anni grazie alla crescente acquisizione di conoscenza sulle alterazioni molecolari e sui parametri bio-umoral associati alla diagnosi di linfoma primitivo cerebrale, si stanno aprendo nuove opportunità sulla possibile introduzione nella diagnostica della cosiddetta biopsia liquida. In particolare, è stato dimostrato come il liquido cerebrospinale possa rappresentare uno strumento estremamente utile in caso di biopsia non praticabile (i.e. cattive condizioni cliniche, lesioni del tronco encefalico). La valutazione combinata di marcatori come la mutazione MYD88 L265P, i livelli di interleuchina (IL)-10 e la PCR per il riarrangiamento delle catene pesanti delle immunoglobuline (IgVH) nel liquido cerebrospinale consente infatti un'efficace discriminazione tra PCNSL, neoplasie gliali e disturbi non neoplastici del SNC (202). Questo approccio può anche identificare in modo più efficiente i candidati per la biopsia stereotassica tra i pazienti con caratteristiche radiologiche confondenti, come può accadere in corso di terapia con corticosteroidi.

Il sospetto di PVRL deve essere confermato dall'esame citologico convenzionale dell'umor vitreo e, quando possibile, dalla citometria a flusso. In questo caso, sebbene non diagnostici, la presenza di mutazione MYD88 L265P e i livelli di IL-10 possono essere valutati nell'umor vitreo e/o acqueo come indicatori di linfoma oculare (203-205).

18.2 Fattori prognostici

La combinazione di 5 fattori indipendenti predittivi di risposta e sopravvivenza, vale a dire età (≤ 60 anni vs > 60 anni), PS ECOG (0-1 vs 2-4), livello sierico di LDH, proteinorachia e coinvolgimento di strutture profonde, consente di identificare 3 gruppi di rischio basati sulla presenza di 0-1, 2-3, o 4-5 caratteristiche sfavorevoli (IELSG [International Extranodal Lymphoma Study Group] prognostic score) (206-208). Tale

score identifica soggetti a basso, intermedio ed alto rischio con OS a 2 anni stimata dell'80%, 48% e 15%, rispettivamente.

18.3 Trattamento

Il PCNSL è una neoplasia radio e chemiosensibile, pertanto è possibile ottenere una remissione completa e anche la guarigione in circa il 70% dei casi dopo terapia di induzione contenente methotrexato ad alte dosi e terapia di consolidamento con trapianto di cellule staminali autologhe o con radioterapia panencefalica (209-210). Tuttavia, la prognosi rimane infausta in soggetti fragili e anziani non candidabili a chemioterapia ad alte dosi. Le attuali conoscenze terapeutiche si basano principalmente su studi retrospettivi o a singolo braccio e pochi studi randomizzati (211-218).

18.4 Chirurgia

La sede profonda, la crescita altamente infiltrativa e la frequente disseminazione multifocale rendono una chirurgia estesa rischiosa e non efficace per la cura di questi pazienti, per cui il ruolo della chirurgia rimane puramente diagnostico anche se alcune recenti metanalisi ipotizzano anche un ruolo terapeutico con una maggiore resezione (Stifano V, Neurosurg Rev. 2023;46(1):37; Chojak R, J Neurooncol. 2022;160(3):753-61). La biopsia stereotassica, ove possibile, rappresenta la miglior scelta diagnostica perché gravata da un basso rischio di complicanze, stimato intorno all'8%, e comorbidità post-chirurgiche (206). La resezione completa del tumore dovrebbe essere riservata solo ai casi con rapido deterioramento neurologico legato all'effetto massa della lesione.

Quesito 28. Nei pazienti con linfoma cerebrale la resezione chirurgica cerebrale deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione?

Dei 28.587 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Reni et al. 1997 (207) è stato condotto in termini di revisione di letteratura di 50 studi condotti fra il 1980 e il 1995, su 1408 pazienti. Di questi solamente 676 erano valutabili per l'analisi.

I principali criteri di selezione erano: pazienti immunocompetenti con linfoma cerebrale primitivo.

Lo studio, che aveva come obiettivo la valutazione della sopravvivenza in relazione alle variabili di trattamento, ha evidenziato che l'estensione della chirurgia (chirurgia radicale vs parziale vs biopsia) non aveva alcun impatto sulla sopravvivenza ($p=0,66$).

Limiti: Gli studi che compongono quest'analisi risalgono agli anni '70-80-90. In alcuni casi con casistiche particolarmente ridotte.

Bilancio beneficio/danno: Considerata l'assenza di beneficio in sopravvivenza e i potenziali rischi legati a una manovra chirurgica maggiore, il bilancio rischio/beneficio è sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con linfoma cerebrale la resezione chirurgica cerebrale non deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (207)	Forte a sfavore
COI: A.J. Ferreri si è astenuto dalla votazione della raccomandazione		

Questo principio è stato messo in discussione in un'analisi non pianificata di un ampio studio randomizzato del gruppo tedesco (219). Gli autori hanno riportato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) dopo resezione completa o parziale rispetto alla semplice biopsia. Tuttavia, la chirurgia è stata eseguita più frequentemente in pazienti con lesioni singole rispetto a quelle multiple ($p=0,003$), fattore noto per avere un impatto sulla prognosi (220). Difatti, a un'analisi eseguita successivamente dopo un ulteriore aggiustamento statistico per il numero di lesioni, è rimasto solo il vantaggio per la PFS. Questo studio, inoltre, è caratterizzato da molti limiti che ne hanno influenzato i risultati e che lo hanno sottoposto a molte critiche da parte degli esperti. Il coinvolgimento di molti centri con poca esperienza nella gestione dei pazienti affetti da PCNSL ha portato infatti a elevati tassi di errore nella valutazione della risposta (la risonanza magnetica era spesso non disponibile), inoltre il lungo periodo di arruolamento ha influenzato in maniera evidente l'aderenza al protocollo stesso con importanti ricadute sulle misure di *outcome*. Per di più, la presenza di bias come la presenza di lesioni singole o l'assenza di coinvolgimento di strutture profonde è stata evidenziata anche in altri studi (221-223). Al contrario, un ampio studio retrospettivo di

popolazione su 1002 pazienti, recentemente pubblicato dal gruppo francese, non ha riscontrato differenze nell'outcome sulla base del tipo di intervento chirurgico eseguito (224).

18.5 Trattamento dei pazienti affetti da PCNSL alla diagnosi

18.5.1 Stratificazione dei pazienti

L'età è il principale fattore prognostico nel PCNSL. Resta da definire un limite di età affidabile in base al quale distinguere i pazienti giovani da quelli anziani. Questo è diventato un problema sempre più urgente nell'ultimo decennio a causa del più ampio uso della chemioterapia ad alte dosi (HDC), del trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e della crescente incidenza di PCNSL con l'età. La gestione dei pazienti più anziani con PCNSL rimane una sfida clinica, con dati di sopravvivenza deludenti. Le comorbidità e la disfunzione neurocognitiva influenzano gli approcci terapeutici individualizzati, in particolare nei pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni. Inoltre, l'uso di metotrexato ad alte dosi (HD-MTX), il componente più importante dei regimi chemioterapici utilizzati come trattamento di prima linea, richiede un'adeguata funzione renale (clearance della creatinina >50 ml/min), epatica e cardiaca (frazione di eiezione ventricolare sinistra $>45\%$). Di conseguenza, la stratificazione tra pazienti "giovani" e "anziani" non dovrebbe essere effettuata considerando esclusivamente l'età del paziente, ma anche la capacità di tollerare trattamenti intensificati, sulla base di performance status (PS), funzione d'organo, comorbidità e fragilità. È importante sottolineare che la valutazione complessiva di ogni paziente con PCNSL dovrebbe essere effettuata da un team multidisciplinare esperto e dovrebbe essere sempre data la priorità all'arruolamento in uno studio clinico prospettico.

18.5.2 Trattamento di prima linea: pazienti candidati a HDC-ASCT

Il PCNSL è molto chemio-sensibile, ma sono pochi i farmaci in grado di superare la barriera ematoencefalica e di raggiungere un'adeguata biodisponibilità nei tessuti del SNC. Farmaci antimetaboliti come metotrexato (MTX) e citarabina (araC) costituiscono i principali componenti degli schemi di comprovata efficacia. Il MTX, a dosi endovenose di $3,5$ g/m², raggiunge nel tessuto cerebrale e nel liquor concentrazioni terapeutiche efficaci con tossicità accettabili.

L'utilizzo del MTX ad alte dosi (≥ 3 g/m²) rappresenta il trattamento cardine.

L'associazione a citarabina ad alte dosi (4 dosi da 2 g/m²) si associa a risultati significativamente migliori rispetto al MTX da solo (CRR: 46% e OS a 3 anni: 46%) nei pazienti con età inferiore a 70 anni ed adeguata funzionalità epato-renale (211, 225).

Un recente studio randomizzato di fase II, eseguito su 227 pazienti di età ≤65 anni con un ECOG-PS 0-3 o di età ≤70 anni con un ECOG PS ≤2, ha dimostrato che l'aggiunta del rituximab e di thiotepa si associa ad un miglioramento significativo dei tassi di risposta, della PFS e, più importante, della sopravvivenza globale in confronto con la combinazione MTX-araC (213).

Quesito 29. Nei pazienti con linfoma cerebrale la combinazione di alte dosi di metotrexato e citarabina associata a thiotepa e rituximab può essere considerata come il trattamento di prima linea dei pazienti con età ≤70 anni?

Dei 28.587 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Questo studio prospettico di fase II randomizzato condotto all'interno dell'International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) è stato condotto su un campione di 227 pazienti, randomizzati 1:1:1, in 53 centri di 5 Paesi europei. I principali criteri di selezione erano: pazienti negativi per HIV, età 18-70 anni, diagnosi di linfoma primitivo SNC e malattia misurabile.

Lo studio prevedeva 3 bracci di trattamento: metotrexato 3,5 g/m² al giorno 1, citarabina 2 g/m² 2 volte al giorno nei giorni 2 e 3 (Braccio A) x 4 cicli ogni 3 settimane; la stessa combinazione con l'aggiunta di 2 dosi di rituximab 375 mg/m² nei giorni -5 e 0 (Braccio B) x 4 cicli ogni 3 settimane; o la stessa combinazione di metotrexato-citarabina-rituximab con l'aggiunta di thiotepa 30 mg/m² nel giorno 4 (Braccio C), x 4 cicli ogni 3 settimane (schema MATRix). I pazienti responsivi o stabili dopo la terapia di induzione venivano randomizzati a radioterapia panencefalica o trapianto autologo di cellule staminali.

Lo studio aveva come obiettivo principale della prima randomizzazione il tasso di remissioni complete.

Lo studio ha evidenziato che il tasso di remissioni complete era:

Braccio A: 23% (IC95% 14-31)

Braccio B: 30% (IC95% 21-42)

Braccio C: 49% (IC95% 38-60)

Lo hazard ratio A vs C era 0,46 (IC95% 0,28-0,74; p=0,0007)

Lo hazard ratio B vs C era 0,61 (IC95% 0,40-0,94; p=0,020)

Lo hazard ratio A vs B era 0,74 (IC95% 0,43-1,29; p=0,29)

La tossicità ematologica di grado 4 era:

Braccio A: neutropenia 44%, piastrinopenia 52%, neutropenia febbrile 4% (+3% di G5)

Braccio B: neutropenia 50%, piastrinopenia 59%, neutropenia febbrile 4% (+ <1% di G5)

Braccio C: neutropenia 56%, piastrinopenia 73%, neutropenia febbrile 1%

13 pazienti (6%) sono morti per tossicità.

Un'analisi aggiornata a un follow-up mediano di 88 mesi ha confermato il beneficio di MATRix con un miglioramento significativo dei tassi di PFS a 7 anni (52% contro 29% contro 20%) e della OS a 7 anni (56% contro 37% contro 26%) rispetto a HD-MTX-HD-AraC-rituximab e HD-MTX-HD-AraC, rispettivamente (210).

Limiti: Studio di fase II con limitata potenza statistica. Lo studio era disegnato considerando che il tasso di risposte complete sotto il quale non fosse interessante proseguire lo studio (P0) fosse 45% e il tasso con cui proseguire (P1) fosse 65%.

Bilancio beneficio/danno: Considerato il tasso di remissioni complete e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio è favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La combinazione di alte dosi di metotrexato e citarabina associata a thiotepa e rituximab può essere presa in considerazione come trattamento di prima linea dei pazienti con età ≤70 anni affetti da PCNSL (210)	Condizionata a favore
COI: A.J. Ferreri si è astenuto dalla votazione della raccomandazione		

Questi risultati sono in linea con altri recenti studi di fase II ad un solo braccio che utilizzano una combinazione di HD-MTX, un agente alchilante con o senza citarabina e/o rituximab in pazienti giovani (226-229). Una delle domande aperte è il ruolo del rituximab nelle combinazioni a base di MTX.

Un recente studio randomizzato di fase II dei Gruppi HOVON e ALLG ha valutato l'eventuale vantaggio dall'aggiunta di rituximab alla chemioterapia contenente MTX ad alte dosi, carmustina, teniposide e prednisone (229). Questo studio non ha dimostrato un effetto benefico dell'aggiunta di rituximab sull'intero gruppo di pazienti, ma solo nei pazienti con età inferiore a 60 anni. Il mancato beneficio nei pazienti con età superiore a 60 anni potrebbe essere spiegato dal sottotrattamento ricevuto dalla maggior parte di questi pazienti, in quanto non hanno ricevuto alcun trattamento di consolidamento dopo terapia di induzione. Una recente metanalisi (226) a questo riguardo suggerisce con un livello di evidenza basso che l'aggiunta di rituximab ad una chemioterapia a base di HD-MTX può migliorare la sopravvivenza libera da progressione nei pazienti immunocompetenti con PCNSL di nuova diagnosi, mentre non è chiaro se questo si traduca anche in un beneficio sulla sopravvivenza globale.

18.5.3 Trattamento di prima linea: pazienti non candidati a HDC-ASCT

Il trattamento di induzione standard per i pazienti anziani e fit è la chemioterapia basata su HD-MTX. Tuttavia, la scelta del regime di trattamento e la somministrazione di un'adeguata intensità della dose sono sfide terapeutiche. I dati provenienti da studi retrospettivi suggeriscono che MTX ≥ 3 g/m² è ben tollerato nella maggior parte dei pazienti anziani, compresi quelli di età >80 anni (230), e che le riduzioni dell'intensità della dose sembrano essere associate a risultati inferiori (231).

La riduzione della dose di MTX non è giustificata nei pazienti anziani con funzionalità renale preservata (GFR ≥ 50 ml/min), ma deve essere presa in considerazione nei pazienti con GFR <50 ml/min (232). La combinazione di HD-MTX con altri agenti citostatici sembra fornire qualche beneficio quando possibile, sebbene non vi siano evidenze da studi clinici prospettici che confrontino la mono con la poli-chemioterapia in pazienti con età superiore a 60 anni (233). Agenti alchilanti orali, come procarbazina, lomustina e temozolomide così come citarabina e rituximab, sono stati combinati con HD-MTX nei pazienti anziani. Sebbene comunemente usato in diverse combinazioni, l'indicazione al rituximab rimane comunque dibattuta nei pazienti anziani (228, 234).

Quesito 30. Nei pazienti con linfoma cerebrale la combinazione di alte dosi di metotrexato, procarbazina e vincristina, seguita da alte dosi di citarabina, può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per i pazienti ≥ 60 anni?

Per i risultati della ricerca e la selezione degli studi si veda l'Appendice 2.

Lo studio pubblicato da Omuro et al. 2015 (235) è uno studio prospettico randomizzato di fase II (intergruppo ANOCEF-GOELAMS) su un campione di 98 pazienti, randomizzati 1:1 in cui venivano valutati 2 regimi basati su metotrexato ad alte dosi. I principali criteri di selezione erano: pazienti immunocompetenti, età ≥ 60 anni, Karnofsky performance scale ≥ 40 , diagnosi di linfoma primitivo SNC.

Lo studio prevedeva 2 bracci di trattamento:

- metotrexato ($3,5 \text{ g/m}^2$) giorni 1 e 15 + temozolomide (150 mg/m^2) giorni 1-5, ciclo ogni 28 giorni;
- metotrexato ($3,5 \text{ g/m}^2$), giorni 1 e 15, procarbazina (100 mg/m^2) giorni 1-7, vincristina ($1,4 \text{ mg/m}^2$) giorni 1 e 15, ciclo ogni 28 giorni. Dopo il 3° ciclo, veniva erogato 1 ciclo di citarabina di consolidamento (3 mg/m^2) in 2 giorni consecutivi.

Entrambi i bracci prevedevano steroide e G CSF profilattico.

Lo studio aveva come obiettivo principale il tasso di pazienti liberi da progressione a 1 anno.

Lo studio ha evidenziato che il tasso di PFS a 1 anno era uguale in entrambi i bracci (36%; IC95% 22-50%).

Nel braccio A la PFS mediana era 6,1 mesi (IC95% 3,8-11,9), il tasso di risposte era 71% (IC95% 55-84) e la sopravvivenza mediana era 14 mesi (IC95% 8,1-28,4).

Nel braccio B la PFS mediana era 9,5 mesi (IC95% 5,3-13,8), il tasso di risposte era 82% (IC95% 68-92) e la sopravvivenza mediana era 31 mesi (IC95% 12,2-35,8).

Non sono state riscontrate differenze significative in termini di tossicità di grado 3-4 (72% e 71%).

Le morti legate alla tossicità del trattamento sono state riscontrate in 5 pazienti (10%) nel braccio A e 3 pazienti (6%) nel braccio B.

Limiti: Studio di fase II che non prevedeva un confronto fra i 2 bracci di trattamento (rischio di bias di selezione, indirectness e imprecisione).

Bilancio beneficio/danno: Considerati i tassi di risposta, la sopravvivenza ed il profilo di tollerabilità, il bilancio beneficio danno è favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La combinazione di alte dosi di metotrexato, procarbazina e vincristina, seguita da alte dosi di citarabina, può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima linea per i pazienti ≥ 60 anni affetti da PCNSL (235)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 31. Nei pazienti anziani affetti da linfoma cerebrale le combinazioni di MTX (3-3,5 g/m²), un agente alchilante e rituximab possono essere considerate in 1^a linea di trattamento?

Per i risultati della ricerca e la selezione degli studi si veda l'Appendice 2.

Lo studio pubblicato da Fritsch et al. (236) è stato condotto in termini di studio pilota con disegno di tipo sperimentale, prospettico, su un campione di 28 pazienti. I principali criteri di selezione erano: pazienti immunocompetenti, età ≥ 65 anni, diagnosi di linfoma primitivo SNC non precedentemente trattato con chemioterapia.

Lo studio prevedeva il trattamento con rituximab 375 mg/m² nei giorni -6, 1, 15, 29, metotrexato 3 g/m² giorni 2, 16, 30 seguiti da rescue con ac. folinico, procarbazina 60 mg/m² giorni 2-11, e lomustina 110 mg/m² giorno 2 per un massimo di 3 cicli ogni 43 giorni.

Lo studio, che aveva come obiettivo principale il tasso di risposte alla terapia, ha evidenziato un tasso di risposte obiettive (complete e parziali) dell'82%; 18 pazienti (64%) hanno mostrato risposta completa al trattamento.

La sopravvivenza a 1 e 3 anni è stata del 67,9% (IC95% 47,3%-81,8%) e 31,1% (IC95% 14,2%-50%), rispettivamente. La sopravvivenza mediana è stata di 17,5 mesi (range 2,5-44,4) e la PFS mediana di 16 mesi (range 2-44,4).

Il tasso di morti correlate al trattamento è stato del 7% (1 embolia polmonare e 1 polmonite con shock). La leucopenia G4 è stata riscontrata nel 32,1% dei pazienti, la piastrinopenia G4 nel 14,3% dei pazienti.

Questi dati sono stati confermati in uno studio prospettico multicentrico su >100 pazienti condotto dal gruppo di ricercatori tedeschi, utilizzando uno schema modificato senza lomustina dato l'elevato numero di

complicanze infettive, senza alcun effetto peggiorativo sui risultati finali. Le morti trattamento-correlate sono state dell'8% con R-MPL (8%) (237).

Limiti: La popolazione in esame è ridotta (imprecisione).

Bilancio beneficio/danno: Considerato il tasso di risposte e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio è favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Le combinazioni di MTX (3-3,5 g/m ²) con un agente alchilante e rituximab possono essere prese in considerazione per il trattamento di 1 ^a linea nei pazienti non candidati ad HCT-ASCT (236)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

18.5.4 Trattamento di consolidamento o mantenimento

Nonostante gli elevati tassi di risposta iniziale alla terapia basata su HD-MTX, spesso si verificano recidive. Per eliminare la malattia residua e ridurre questo rischio, deve essere eseguita una terapia di consolidamento. Le strategie più largamente studiate sono la HDC-ASCT e la WBRT.

Quesito 32. Nei pazienti con linfoma cerebrale la radioterapia panencefalica e il trapianto di cellule staminali autologhe sono indicati come trattamenti di consolidamento?

Per i risultati della ricerca e la selezione degli studi si veda l'Appendice 2.

La HDC-ASCT e la WBRT sono le principali strategie di consolidamento dopo chemioimmunoterapia contenente alte dosi di MTX nella terapia di prima linea.

Il confronto tra WBRT (dosi fra 30 Gy e 40 Gy con frazionamento convenzionale) e HDC-ASCT è stato valutato in 2 studi randomizzati (IELSG32 e PRECIS) i cui risultati a lungo termine sono stato recentemente pubblicati. In particolare, entrambe le strategie sono attive ed efficaci, ma associate a diversi profili di tossicità (neurologica vs ematologica) (209-210). Entrambi gli studi hanno utilizzato uno schema di condizionamento a base di thiotepa, in combinazione con carmustina (IELSG32) o con busulfano e ciclofosfamida (TBC; PRECIS).

Nello studio IELSG32 sono stati osservati risultati simili in entrambi i bracci di trattamento in termini di risposta e PFS (PFS a 2 anni secondo protocollo: HDC-ASCT: 75%, WBRT 76%) (238). I pazienti che hanno ricevuto il regime MATRix seguito da consolidamento (WBRT o HDC-ASCT) hanno raggiunto un tasso di OS a 7 anni del 70%. MATRix e ASCT non hanno comportato una maggiore mortalità libera da recidiva o un'incidenza di secondi tumori (210). Nello studio PRECIS è stato osservato un significativo miglioramento della PFS con HDC-ASCT; per protocollo, la PFS a 2 anni era dell'86% rispetto al 67% con WBRT (228). La OS a 8 anni è stata rispettivamente del 69% e del 65% nei bracci ASCT e WBRT (non significativa) (209). Entrambi gli studi hanno riportato un declino della funzione neurocognitiva in una percentuale sostanziale di pazienti dopo WBRT ma non dopo HDC-ASCT. Come previsto, la neutropenia febbrile e la mucosite di grado ≥ 3 erano più comuni in caso di HDC-ASCT, in particolare dopo condizionamento TBC, con un TRM dell'11% (228).

Limiti: Alto rischio di bias.

Bilancio beneficio/danno: Considerando che diversi studi prospettici hanno dimostrato che la combinazione HDC-ASCT è associata a risultati molto buoni a lungo termine nei pazienti giovani e fit, la WBRT può spesso essere evitata considerando il suo impatto negativo sulla QoL e le funzioni cognitive. Sulla base di queste premesse, il consolidamento con WBRT a una dose di 36-40 Gy/20 frazioni è raccomandato pertanto nei pazienti giovani che non sono considerati idonei (insufficiente prelievo di cellule staminali autologhe) o che dovessero rifiutare la HDC-ASCT. I profili di sicurezza (tossicità ematologiche e cognitive) dovrebbero essere considerati per la scelta terapeutica individuale e discussi con i singoli pazienti candidabili a un trattamento di consolidamento.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con linfoma cerebrale la radioterapia panencefalica e il trapianto di cellule staminali autologhe possono essere presi in considerazione come trattamenti di consolidamento di prima intenzione (209-210)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Inoltre, pazienti con malattia residua dopo HDC-ASCT possono essere candidati a WBRT. Se la scelta cadesse su HDC-ASCT, schemi di condizionamento a base di thiotepa, in associazione con carmustina o busulfano,

andrebbero preferiti a schemi a bassa biodisponibilità nei tessuti del SNC (ad es. schema BEAM: carmustina, etoposide, citarabina, melfalan) (238). Regimi di condizionamento basati su dosi adattate e che utilizzano busulfano e tiotepa possono essere presi in considerazione anche nei pazienti più anziani in caso di risposta alla terapia di induzione e in presenza di una buona fitness, visto il rischio di neurotossicità grave associato alla radioterapia a dosi convenzionali (36-40 Gy/20 frazioni) in questo sottogruppo (239). Il ruolo del consolidamento con WBRT è stato affrontato, con risultati contrastanti, in due studi randomizzati utilizzando la sola (immuno)-chemioterapia come confronto. I pazienti arruolati nello studio G-PCNSL-SG-1 sono stati trattati con HD-MTX $\pm$ HD-ifosfamide e, in base alla risposta a ChT, i pazienti in CR sono stati randomizzati a WBRT (45 Gy/30 frazioni) o osservazione, mentre tutti gli altri pazienti hanno ricevuto WBRT o HD-AraC in monoterapia. La WBRT è stata associata a una migliore PFS, tuttavia nessun beneficio in termini di OS è stato registrato. Sfortunatamente, questi risultati potrebbero essere stati influenzati da importanti limitazioni metodologiche, come gravi violazioni del protocollo in un terzo dei pazienti arruolati (240). I risultati iniziali dello studio randomizzato RTOG1114 hanno dimostrato un miglioramento significativo della PFS con l'aggiunta di WBRT a dose ridotta a HD-ChT basata su MTX confrontata con la stessa ChT da sola, con PFS mediana non raggiunta a 55 mesi per i pazienti trattati con chemioradioterapia e a 25 mesi per i pazienti trattati con sola ChT (241). Questo studio tratta una questione importante quale sull'effetto della WBRT a dose ridotta in termini di efficacia e neurotossicità. Tuttavia, la WBRT a dose ridotta (23,4 Gy) resta al momento un'opzione per pazienti con malattia responsiva dopo un'adeguata induzione chemioterapica. Inoltre, gli effetti a lungo termine sulla funzione cognitiva, per quanto verosimilmente ridotti anche in relazione ai risultati relativi all'uso di dosi ridotte in altre patologie, rimangono da definire, specialmente nei pazienti anziani dato che il numero di pazienti di età >65 anni inclusi in questi studi risulta insufficiente per trarre conclusioni definitive (240, 242-243). La dose ottimale di WBRT per bilanciare l'efficacia con la neurotossicità non è ancora nota.

Due ampi studi di popolazione retrospettivi hanno rilevato che il consolidamento della WBRT è stato adottato in pochissimi pazienti di età >60 anni (2% e 8%, rispettivamente), riflettendo un'evoluzione della pratica che favorisce il consolidamento o il mantenimento basato su chemioterapia nei pazienti anziani (224, 244).

Uno studio recente di fase II suggerisce che una ridotta intensità di trattamento e l'aggiunta di un anno di mantenimento con temozolomide si associano a un miglioramento nella PFS e OS nei pazienti con età

superiore a 65 anni (245). Sebbene lo studio abbia incluso meno di 80 pazienti, le curve di PFS e OS dei pazienti anziani sono risultate simili a quelle dei pazienti con età inferiore a 65 anni, suggerendo un ruolo per la terapia di mantenimento come alternativa alla WBRT in questo gruppo di pazienti ad alto rischio. Al contrario, i recenti risultati dello studio randomizzato di fase III (JCOG1114C) hanno suggerito che l'aggiunta di temozolomide come radiomimetico con successivo mantenimento non migliora i tassi di PFS e OS (246).

Una terapia di mantenimento con procarbazina è stata testata in uno studio a singolo braccio che non ha permesso di trarre conclusioni definitive (247-249), mentre una piccola esperienza retrospettiva sembra suggerire che la lenalidomide di mantenimento potrebbe contribuire a migliorare la PFS in pazienti con PCNSL recidivato o refrattario. Studi randomizzati sono in corso al fine di poter valutare il trattamento di mantenimento più efficace.

Dati gli elevati tassi di neurotossicità iatrogena, non è giustificato l'impiego di farmaci potenzialmente neurotossici di cui non sia stata provata l'efficacia (248, 236).

Una strategia di "vigile attesa" nei pazienti non candidabili a HCT-ASCT o WBRT è suggerita solo in presenza di una CR dopo immuno-chemioterapia di induzione ben consolidata.

Negli ultimi anni, l'utilizzo di chemioterapia non mieloablativa è stato ipotizzato come una strategia adatta per migliorare la fattibilità ed estendere l'indicazione ai pazienti più anziani. Questa strategia è stata valutata in uno studio di fase II a braccio singolo (CALGB 50202) che ha mostrato come una terapia di induzione con metotrexato, temozolomide e rituximab (MT-R), seguita da consolidamento con alte dosi di etoposide e citarabina (EA), consenta di ottenere PFS e OS comparabili a quelle ottenute dopo WBRT di consolidamento (250). Questo studio ha anticipato due studi randomizzati disegnati per valutare il confronto tra chemioterapia di consolidamento e HDC-ASCT (CALGB [Alliance] 51101 e ILSG43). I dati preliminari dello studio randomizzato Alliance 51101, in cui il consolidamento con la combinazione non mieloablativa EA è stato confrontato con ASCT condizionato con carmustina-thiotepa in 108 pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni, ha mostrato che la chemioterapia non mieloablativa è stata associata a tassi di PFS più bassi (2 anni: 51% vs 73% con ASCT; $p=0,02$) con un profilo di tossicità simile (251). Recentemente sono stati presentati anche i dati relativi al secondo studio (IELSG43) che ha arruolato 346 pazienti <70 anni randomizzati a ricevere ASCT condizionato con carmustina-thiotepa o 2 cicli di rituximab-desametasone-etoposide-ifosfamide e carboplatino

(R-DeVIC) dopo un trattamento di induzione basato su 4 cicli di MATRix (DOI: doi.org/10.1002/hon.3163_15). Le percentuali di PFS e OS a 3 anni sono state significativamente a favore del braccio trapianto (79% e 86% dopo HDC-ASCT contro 53% e 71% dopo R-DeVIC [HR 0,41; p=0,0002]), nonostante un tasso di risposte complete simili dopo consolidamento (68% vs 65%). La valutazione delle funzioni neurocognitive non ha mostrato invece differenze.

Infine, non essendoci evidenze a riguardo, la chemioterapia intratecale non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica nella prima linea di trattamento nei pazienti affetti da PCNSL, così come la chemioterapia intravitreale non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta nei pazienti con concomitante interessamento intra-oculare e cerebrale di malattia.

18.5.5 Trattamento di prima linea: pazienti non candidati a HD-MTX

La WBRT primaria può essere considerata nei pazienti con PCNSL (15% circa) non idonei alla terapia contenente HD-MTX sulla base dell'età avanzata, della fragilità o delle comorbidità.

È importante sottolineare che la migliore terapia di supporto dovrebbe essere preferita in pazienti selezionati e fragili. Le opzioni di trattamento appropriate includono corticosteroidi, agenti alchilanti orali (temozolomide, carmustina, procarbazina) con o senza rituximab e WBRT (252). Quando la WBRT è usata come trattamento palliativo, si suggerisce una dose di 30-36 Gy/10 o 15 frazioni (253).

Questi pazienti hanno una prognosi molto sfavorevole e i dati per guidare le decisioni terapeutiche in questo contesto sono scarsi. L'aspettativa di vita, il PS e la QoL desiderata devono essere discussi con i pazienti e chi se ne prende cura.

Quesito 33. Nei pazienti con linfoma cerebrale la radioterapia panencefalica può essere presa in considerazione come trattamento esclusivo in pazienti con una controindicazione formale alla chemioterapia?

Tra il 1983 e il 1987 il Radiation Therapy Oncology Group ha condotto uno studio prospettico di fase II su 41 pazienti per valutare la sopravvivenza dei pazienti affetti da PCNSL trattati con WBRT alla dose di 40 Gy + una dose boost di 20 Gy sul letto tumorale e un margine di 2 cm (254). Il follow-up completo è disponibile su 35/41.

A un follow-up mediano di 53,9 mesi (range 8,8-67,2 mesi dall'inizio della radioterapia) 6 pazienti sono vivi. La sopravvivenza mediana complessiva è stata di 11,6 mesi dall'inizio della radioterapia e di 12,2 mesi dalla diagnosi, con il 48% dei pazienti sopravvissuti a 1 anno e il 28% a 2 anni.

Il Karnofsky Performance Status e l'età si sono dimostrati fattori prognostici significativi.

- OS mediana di 21,1 mesi per i pazienti con un Karnofsky Performance Status di 70-100
- OS mediana di 5,6 mesi per i pazienti con un Karnofsky Performance Status di 40-60
- OS mediana di 23,1 mesi per i 14 pazienti con età <60 anni
- OS mediana di 7,6 mesi per i pazienti con età ≥ 60 anni.

La malattia si è ripresentata nel cervello in 25/41 (61%) dei pazienti (21/41 solo nel cervello e 4/41 nel cervello più sedi extracerebrali).

Sono stati registrati 3 casi di tossicità grave e 3 possibili tossicità a carico del sistema nervoso centrale descritti come possibili eventi indipendenti.

Limiti: Possibile bias di selezione alla diagnosi (presenza di malattia sistemica) dato l'elevato tasso di recidive extracerebrali.

Bilancio beneficio/danno: Considerato il risultato in termini di sopravvivenza in assenza di altre valide opzioni terapeutiche e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio è favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con linfoma cerebrale la radioterapia panencefalica può essere presa in considerazione come trattamento esclusivo in pazienti con una controindicazione formale alla chemioterapia (254)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

18.6 Trattamento dei pazienti con PCNSL recidivato o refrattario

La scelta del trattamento di salvataggio dei pazienti affetti da PCNSL recidivato o refrattario (rrPCNSL) dipende da una serie di variabili quali l'età e il PS del paziente, i trattamenti precedenti e la durata della risposta ai trattamenti passati. La prognosi dei pazienti con rrPCNSL è molto sfavorevole e i benefici delle terapie di salvataggio sono spesso marginali. La prima scelta terapeutica per questi pazienti dovrebbe pertanto essere

sempre la registrazione in uno studio clinico prospettico. Qualora questo non fosse disponibile, questi pazienti si possono dividere in quelli con malattia refrattaria, che hanno manifestato una progressione di malattia durante o immediatamente dopo la chemioimmunoterapia di induzione, pazienti con recidiva precoce (inferiore a 3 anni) dalla fine della terapia di prima linea e un gruppo molto meno numeroso di pazienti con una recidiva tardiva di malattia (dopo il 3° anno di follow-up).

Nei pazienti con una buona fitness e con recidiva tardiva, il rechallenge con HD-MTX rappresenta una strategia sicura ed efficace, specie nei pazienti che hanno ottenuto remissioni durature con una precedente induzione basata sul MTX.

Nei pazienti con buon fitness e malattia refrattaria o con recidiva precoce, pur non essendo riconosciuto alcuno standard terapeutico, i dati più recenti supportano l'utilizzo di regimi basati su alte dosi di citarabina o su alte dosi di ifosfamide (HD-Ifo). In ogni caso, se il paziente non è già stato sottoposto a trapianto autologo, il consolidamento con HDC-ASCT è fortemente raccomandato in quanto può consentire di raggiungere la remissione completa; non è però ancora noto quante di esse si mantengano a lungo termine con preservazione di accettabili funzioni cognitive (255-256). Gli approcci basati su citarabina e Ifo possono essere utili anche nei casi di recidiva tardiva.

Nei pazienti in cui la chemioterapia risulta controindicata, la WBRT di salvataggio può essere un trattamento indicato, pur essendo caratterizzata da una mediana di sopravvivenza di soli 11 mesi e da possibile neurotossicità.

In paziente fragile o anziano, possono essere prese in considerazione monoterapie con agenti alchilanti orali (i.e. procarbazine o temozolomide) (257-258).

Alcune delle anomalie che caratterizzano il profilo genomico dei PCNSL sono state proposte come bersagli terapeutici e sono state esplorate nuove terapie mirate in pazienti con rrPCNSL in studi di fase II a braccio singolo. Quelli meglio studiati sono l'ibrutinib, un inibitore di BTK che è stato valutato come agente singolo o in combinazione con chemioterapia, e la lenalidomide, un immunomodulatore, usato anche questo come agente singolo o in combinazione con rituximab. Una profilassi antifungina è altamente raccomandata (isavuconazolo) per l'alta incidenza di aspergillosi invasiva in pazienti affetti da PCNSL trattati con ibrutinib. Tuttavia l'uso di ibrutinib nella pratica clinica è limitato perché non approvato in questo setting di pazienti.

Inoltre, nonostante gli elevati tassi di risposta ottenuti con l'uso di queste terapie target, le durate sono relativamente brevi se usate come agenti singoli (<6 mesi), mentre risultati più promettenti sembrano ottenersi se combinate a chemioterapia o tra loro (259).

Un recente studio di fase II suggerisce che la somministrazione di un fattore di necrosi tumorale ingegnerizzato (NGR-hTNF) altera la barriera ematoencefalica nell'area del tumore e in quella immediatamente circostante con una conseguente maggiore diffusione dei farmaci chemioterapici ed immunoterapici nelle lesioni linfomatose, permettendo così l'utilizzo di farmaci con limitata capacità di attraversare la barriera ematoencefalica (260). In particolar modo, la somministrazione della combinazione R-CHOP preceduta da questa citochina ingegnerizzata si è associata a 21/28 risposte (75%), di cui 11/21 erano complete; 17 dei pazienti in risposta hanno ricevuto un trattamento di consolidamento o mantenimento. Nessun caso di tossicità severa è stato osservato. Dopo un follow-up mediano di 21 mesi, 6 pazienti sono ancora vivi e 5 di questi senza evidenza di recidiva di malattia. Tuttavia, ulteriori ricerche su questo approccio innovativo per i PCNSL sono necessarie prima del suo uso nella pratica clinica.

Sebbene i pazienti affetti da linfoma cerebrale siano stati di fatto esclusi dagli studi registrativi relativi alla terapia con cellule CAR-T anti-CD19, sono disponibili alcune esperienze in letteratura. In particolare, una recente e ampia metanalisi dei linfomi del sistema nervoso centrale (SNC) ha dimostrato come il profilo di tossicità sembri simile a quello degli studi registrativi nel LBCL sistemico, senza alcun aumento del rischio di neurotossicità. Anche l'efficacia dimostrata è stata incoraggiante e senza differenze evidenti tra PCNSL e SCNSL, giustificando ulteriori indagini sul suo potenziale utilizzo (261).

19. Neoplasie a cellule germinali

Le neoplasie a cellule germinali del SNC hanno un'incidenza di 0,1 x 100.000/anno. Sono poco frequenti nell'adulto (<1% di tutte le neoplasie intracraniche) e sono pressoché di pertinenza della II e III decade di vita. Il 60-70% insorge infatti sotto i 20 anni, circa la metà dei pazienti ha un'età compresa tra i 10 ed i 19 anni, e solo il 10% insorge dopo i 30 anni (262). La loro suddivisione istologica in germinomi puri, non-germinomi e forme miste ricalca quella delle analoghe neoplasie testicolari o ovariche (carcinoma embrionale, Yolk Sac Tumor o tumore del seno endodermico, coriocarcinoma, teratoma maturo ed immaturo, forme miste).

Insorgono prevalentemente lungo la linea mediana nella regione pineale o sovrassellare. La sindrome di Klinefelter (47, XXY) è associata ad un maggior rischio di neoplasie a cellule germinali dell'SNC.

Nel 10% dei casi possono essere bifocali e più raramente “trifocali” con interessamento talamico anche bilaterale. La disseminazione liquorale si verifica nel 10-20% dei casi. L'istologia germinomatosa pura e l'assenza di disseminazione liquorale rappresentano i principali fattori prognostici favorevoli.

Diabete insipido, ipertensione endocranica, idrocefalo e disturbi visivi sono i principali sintomi alla diagnosi. I tumori soprasellari sono spesso causa di endocrinopatie multiple, la più frequente è appunto il diabete insipido (263).

La RM cerebrale e spinale (con gadolinio, per evidenziare eventuali noduli neoplastici), l'esame del liquor (citologia) + la ricerca dei marcatori (beta-HCG, alfa-FP, LDH e fosfatasi alcalina placentare) sia nel liquor sia nel siero, l'Rx del torace, l'ecografia testicolare e pelvica, rappresentano gli esami diagnostici essenziali. L'alfa-FP è tipicamente aumentata in presenza di Yolk Sac Tumor, mentre la beta-HCG è aumentata con il coriocarcinoma. La puntura lombare, anche se rappresenta un gold standard, deve essere condotta in condizioni di sicurezza e differita in caso di idrocefalo severo. In questi casi è opportuno raccogliere il liquor durante la procedura di posizionamento della derivazione liquorale o durante la terzo-ventricolostomia. È importante sottolineare la raccomandazione di eseguire sempre nel sospetto clinico e neuroradiologico di un tumore a cellule germinali intracranico una determinazione dei marker tumorali prima delle altre indagini diagnostiche. Una positività di beta-HCG >50 UI/l e di alfa-FP >25 ng/ml sono considerate diagnostiche di forme maligne secernenti miste o non germinomatose secondo le indicazioni della SIOP (Società Internazionale di Oncologia Pediatrica).

Nelle forme germinomatose pure l'alfa-FP non è mai elevata, anche se nel 40-60% dei casi può essere osservato un lieve aumento di beta-HCG (<50 ng/ml) (260). Qualche forma pura di germinoma (variante sinciziotrofblastica) può secernere beta-HCG senza un aumento dell'alfa-FP (264).

Nell'ambito di una corretta stadiazione, dopo aver escluso eventuali altri primitivi, la presenza di marker normali suggerisce la necessità di una biopsia per la conferma istologica. D'altro canto, la presenza di marker alterati e di una lesione espansiva in sede tipica nel SNC permette di iniziare un trattamento anche senza diagnosi istologica, riservando la conferma istologica ad un eventuale “second-look” chirurgico, con l'obiettivo

di asportare residui tumorali post-chemioterapia. 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 la decompressione liquorale.

La sopravvivenza a 10 anni è >90% per le forme pure e >75% considerando anche le forme miste.

Vista la particolare radio e chemiosensibilità delle forme pure, la chirurgia ha quindi principalmente intento biotico per la definizione di malignità della lesione. Una chirurgia “up-front” con intento radicale è stata oggetto di dibattito in quanto a rischio di sequele neurologiche ed endocrinologiche, in assenza di benefici in termini di sopravvivenza (265).

Solo per i teratomi ben differenziati (maturi), in considerazione della loro lenta crescita ed elevata radio e chemioresistenza, una chirurgia quanto più possibile radicale gioca un ruolo primario, consentendo un ottimo controllo di malattia a lunga distanza.

I **germinomi puri** storicamente sono stati trattati con una biopsia stereotassica seguita da radioterapia cranio-spinale (CSI) (30-36 Gy), con eventuale boost di 14 Gy sulla lesione primitiva (dose complessiva 45-50 Gy) (266). La radioterapia CSI ha fornito un eccellente controllo di malattia a lungo termine in tutti i pazienti con germinoma SNC, indipendentemente dallo stadio di malattia e dalla completezza dell'iter diagnostico (267), ma non è scevra di possibili effetti collaterali tardivi.

La rarità di questo tipo di neoplasia in età adulta non ha reso disponibili studi prospettici età-specifici per questa fascia di età (268-270). Tuttavia, anche se i dati sono limitati, non ci sono evidenze che il trattamento erogato in età pediatrica porti a risultati diversi se erogato in età adulta. È però probabile che la tossicità legata al trattamento sia diversa in età pediatrica rispetto all'età adulta, nel senso che la tossicità acuta da chemioterapia può essere più importante al crescere dell'età, mentre la tossicità a lungo termine legata al trattamento radiante CSI può essere accettabile in età adulta.

La possibile tossicità a lungo termine della radioterapia CSI, specie nei soggetti più giovani, ha aperto quindi la strada a programmi di riduzione dei volumi e della dose di radioterapia, in associazione o meno alla chemioterapia (271). Attualmente, la dose ritenuta adeguata per curare il tumore primitivo è di 40-45 Gy;

quella per controllare la malattia subclinica è di 20-24 Gy, tuttavia in letteratura mancano dettagli sufficienti per definire una precisa curva dose-risposta (267).

Una revisione estensiva su 788 pazienti con germinomi puri localizzati, trattati con radioterapia ad intento esclusivo e con varie tipologie di volume di radioterapia (267), ha rilevato che il trattamento craniospinale, storicamente applicato, poteva essere eccessivo. Infatti la percentuale di recidiva spinale isolata dopo radioterapia encefalica (WBI) o dopo radioterapia ventricolare (WVI) era del 2,9%, mentre era dell'1,2% dopo radioterapia CSI, con un vantaggio quindi irrisorio. La scelta dell'irradiazione dell'intero sistema ventricolare è basata pertanto sulla comune sede di disseminazione del germinoma, lungo le pareti dei ventricoli, e dal fatto che dopo irradiazione focale la maggior parte delle ricadute si verifica nell'area ventricolare e periventricolare (272). Al contrario, l'irradiazione solo locale presentava una inaccettabile percentuale di ricadute, fino al 23% (267).

La completa sostituzione della radioterapia con la chemioterapia è stata gravata da una inaccettabile percentuale di ricadute/progressioni del 50% (273). Ugualmente la radioterapia focale associata a chemioterapia ha mostrato un eccesso di rischio di ricaduta ventricolare del 10% rispetto al trattamento tradizionale craniospinale (EFS a 5 anni 88% vs 97%) (274). L'irradiazione VWI è così andata via via definendosi come adeguata, in considerazione della comune sede di esordio dei germinomi puri del SNC e del loro pattern di disseminazione. L'irradiazione VWI dovrebbe includere i ventricoli laterali, il terzo ed il quarto ventricolo, ponendo attenzione a comprendere la cisterna pineale e la regione sellare e soprasellare. L'inclusione della cisterna prepontina è raccomandata per i tumori soprasellari di importanti dimensioni e per i pazienti sottoposti a terzo-ventriculostomia. I volumi di irradiazione VWI devono essere ricavati dalla fusione delle immagini T1 e T2 della RMN diagnostica e delle immagini T2 post-chemioterapia con la TC di simulazione RT. Le immagini T2 permettono una migliore visualizzazione dei ventricoli. I volumi di RT devono includere anche eventuali residui post-chemioterapia, escludere eventuali dislocazioni del parenchima cerebrale dovute al tumore prima della chemioterapia, con l'esclusione però di eventuali aree di infiltrazione parenchimale che devono essere incluse nel volume di irradiazione. I volumi così ricavati sono espansi di altri 5 mm nel CTV (Clinical Target Volume) e di altri 3-5 mm nel PTV (Planned Target Volume). L'eventuale boost è definito sul volume della lesione primitiva pre-chemioterapia + eventuali residui presenti dopo la

chemioterapia. Tale volume GTV (Gross Tumor Volume) è espanso di 5 mm nel CTV e di altri 3-5 mm nel PTV (275). In caso di irradiazione craniospinale vengono applicati gli stessi volumi previsti per l'irradiazione del medulloblastoma.

La chemioterapia neoadiuvante è effettuata con schemi a base di platino/etoposide o carboplatino/etoposide/ifosfamide:

- a. UK CCSG (EP): cisplatino (100 mg/m^2 , giorno 1), etoposide ($120 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, giorni 1-3), mutuando il classico schema PEB, ma senza la bleomicina a differenza delle forme periferiche, in quanto non si distribuisce all'interno del SNC (276).
- b. Société Française d'Oncologie Pédiatrique, adottato anche nel protocollo **SIOP CNS GCT II**: cicli 1 e 3: carboplatino (600 mg/m^2 , giorno 1); etoposide ($150 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, giorni 1-3), cicli 2 e 4: ifosfamide ($1,8 \text{ g/m}^2/\text{die}$, giorni 21-25) ed etoposide ($150 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, giorni 21-23). La radioterapia viene somministrata dopo 4 cicli di chemioterapia (276).
- c. Children Oncology Group: ciclo A: etoposide ($100 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, giorni 1-5) e cisplatino ($20 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, giorni 1-5); ciclo B: ciclofosfamide ($1 \text{ g/m}^2/\text{die}$, giorni 1 e 2) e vincristina ($1,5 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, giorni 1, 8 e 15) (277).

L'approccio combinato chemioterapia-radioterapia consente, nelle forme localizzate, di ridurre i volumi ed i dosaggi della radioterapia (24 Gy WVI con frazioni da 1,6 Gy se in RC dopo chemioterapia + boost di 16 Gy sulla sede del primitivo, fino a 40 Gy totali, nelle forme non in remissione completa [RP] dopo chemioterapia). Questo approccio permette di risparmiare il midollo spinale e parte dell'encefalo, a parità di controllo a lunga distanza della malattia (90%) (267, 278).

Solo nei casi nei quali è rischioso somministrare la chemioterapia, come ad esempio per condizioni critiche generali o di fronte a pazienti con diabete insipido complesso da controllare e/o disturbi elettrolitici, si può trattare il paziente con sola radioterapia.

Nelle forme metastatiche (M+), il trattamento suggerito è radioterapia esclusiva CSI fino a 24 Gy con frazioni da 1,6 Gy, seguita da boost di 16 Gy sulla sede del primitivo e di malattia macroscopica, fino ad una dose complessiva di 40 Gy se in RC e di 45-50 Gy se in RP.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante non operati/biopsiati all'esordio, che non presentino risposta completa, il "second-look chirurgico", se a basso rischio di danni iatrogeni, è generalmente

raccomandato. Questo ha l'intento sia di rimuovere eventuali residui, sia di definizione istologica nel sospetto di forme non-germinomatosa.

Anche le forme **non-germinomatose**, pur essendo meno chemiosensibili, generalmente rispondono con percentuali tra il 68% ed il 78% a regimi chemioterapici a base di platino. L'approccio chemioterapico da solo è tuttavia associato ad un tasso di ricaduta del 50-70% (279-281). Le forme non-germinomatose richiedono un trattamento integrato come standard. Lo schema maggiormente utilizzato è il PEI (platino 20 mg/m² gg 1,2,3,4,5, etoposide 100 mg/m² gg 1,2,3, ifosfamida 1500 mg/m² gg 1,2,3,4,5) per 3 cicli pre-RT (264). Nei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante che non presentino risposta completa, il "second-look chirurgico", se a basso rischio di danni iatrogeni, è generalmente raccomandato, con l'intento sia di rimuovere eventuali residui, sia di definizione istologica. Una dose maggiore di radioterapia, nei casi in cui la chemioterapia non ottenga una remissione completa, non è consigliabile, perché molto spesso il residuo visualizzabile radiologicamente non rappresenta un tumore biologicamente attivo ma una forma differenziata, ad es. teratoma maturo, quindi suscettibile, se possibile, di sola asportazione chirurgica (267).

I volumi e le dosi di RT sono diversi rispetto ai germinomi puri: nelle forme localizzate il volume di irradiazione, dopo chemioterapia, prevede l'irradiazione del solo letto tumorale primitivo (GTV = volume tumorale pre-chemioterapia + eventuali sedi di residuo post-chemioterapia) fino ad una dose complessiva di 54 Gy con frazionamento di 1,8 Gy. In caso di disseminazione liquorale, il trattamento focale sulla sede del primitivo viene fatto precedere da una prima fase di irradiazione sull'intero asse craniospinale (30-36 Gy CSI + boost fino a 54 Gy sulla sede del primitivo o di eventuali metastasi, limitando la dose a 50 Gy qualora si trattasse di metastasi al midollo spinale). La sopravvivenza a lungo termine per le forme localizzate non-germinomatose è del 70-80%, mentre è inferiore nelle forme disseminate.

Una recente analisi basata sui dati del SEER ha raccolto, dal 1973 al 2015, 1043 casi di neoplasie germinomatose intracraniche (282). Sono state raccolte tre coorti: germinoma, teratoma maligno e non-germinomi. L'età media era di 17,7 anni per il germinoma, 9,5 anni per il teratoma maligno e 14,4 anni per i non-germinomi. I maschi rappresentavano il 77% del totale. Il 37% della casistica aveva un'età ≥ 21 anni. Per i germinomi, sia la biopsia (hazard ratio [HR] = 4,6) che la resezione (HR = 14,1) hanno avuto una sopravvivenza peggiore rispetto alla radioterapia da sola. Nei teratomi maligni, nessuna combinazione di

terapia ha avuto esiti di sopravvivenza significativamente migliori rispetto alla sola resezione. Per i non-germinomi resezione chirurgica + chemioterapia + radioterapia (HR = 0,012) e resezione + chemioterapia (HR = 0,0049) sono risultate significativamente migliori rispetto alla sola resezione.

Negli ultimi anni, abbiamo assistito alla tendenza a non esprimere un vero cut-off in termini di età tra le indicazioni suggerite in età pediatrica e quelle per l'adulto. Vi è quindi la tendenza ad uniformare l'approccio sia nel bambino, che nell'adolescente e anche nel giovane adulto. Questi pazienti, tuttavia, dovrebbero essere trattati presso centri con esperienza in questa rara e complessa patologia (283).

Questi tumori purtroppo mancano in diversi casi di una definizione biologica, soprattutto a causa della paucità del materiale istologico per tumori tipicamente localizzati in sedi così critiche. I tumori intracranici ed extracranici presentano comunque simili mutazioni in KIT (26%), KRAS (15%), NRAS (5%; da KIT), mTOR (8%), CBL (11%), AKT1 "copy gain" (19%). In futuro i farmaci potenzialmente efficaci potranno includere il sunitinib e gli inibitori di mTOR. Il carcinoma embrionale CD30-positivo potrebbe trarre beneficio da farmaci target come il brentuximab vedotin (284).

In **età pediatrica**, in considerazione della grande sensibilità sia alla chemio che alla radioterapia dimostrata da questi tumori, e della maggiore attenzione al possibile sviluppo di danni tardivi, i principali trial condotti negli USA (277, 281, 285-286) e in Giappone (273, 287-288) hanno permesso di definire che la chemioterapia pre-radioterapia (Carbo-PEI con carboplatino, etoposide, ifosfamida) consente di ridurre in modo sicuro la dose complessiva di irradiazione ed i volumi di irradiazione profilattica (VWI al posto della CSI). La dose considerata "standard" per il **germinoma puro** nel bambino e nell'adolescente è di 24 Gy erogati con la tecnica della VWI (la radioterapia CSI viene riservata solo ai casi metastatici), con un boost di 16 Gy sulle sedi del primitivo non in RC al termine della chemioterapia pre-RT.

Nelle forme **non-germinomatose** in età pediatrica, anche dopo risposta completa alla chemioterapia (PEI con platino-etoposide-ifosfamida x 4 cicli), le dosi sul primitivo restano più alte rispetto alle forme germinomatose pure (54 Gy), ma i volumi sono ridotti alla sola lesione primitiva (281). Nei pazienti metastatici all'SNC, alla chemioterapia (PEI) viene fatta seguire una radioterapia CSI (30 Gy) seguita da boost fino a 54 Gy totali sul tumore primitivo. Nel bambino e nell'adolescente con forme non-germinomatose, i fattori di rischio più sfavorevoli sono: un valore di alfa-fetoproteina >1000, la presenza di metastasi (M+) e la persistenza di residuo

tumorale dopo il trattamento di induzione. Per questo il “second look” chirurgico è caldeggiato nei casi con residuo post-chemioterapia, con un rapporto benefici/rischi chirurgici favorevole.

Complessivamente il tempo mediano alla ricaduta è 12 mesi (range 7-120), ma nelle forme germinomatosi pure il tempo mediano di ricaduta è 50 mesi (269). Per questo motivo la sorveglianza dovrebbe essere più intensa nel primo anno e continuare fino al 5° anno, preferibilmente fino al 10°. Il FUP deve comprendere sia la RMN sia i marker tumorali, sia se riscontrati elevati all’esordio che nelle forme germinomatosi pure, per le possibili ricadute a istologia differente.

La rarità di queste neoplasie, l’importanza di un approccio combinato, l’assoluta specificità del trattamento soprattutto per quanto riguarda la radioterapia, suggeriscono che questi pazienti debbano essere seguiti in centri con specifica esperienza. I pazienti trattati con radio e/o chemioterapia per neoplasie a cellule germinali richiedono un lungo follow-up e devono essere indirizzati a équipe multidisciplinari esperte nel trattamento delle sequele endocrine, neurocognitive, vascolari (meningiomi, angiomi, ecc.) e/o di seconde neoplasie (secondarie all’uso di etoposide, radioterapia, ecc.). L’elevata incidenza di sterilità e l’elevata aspettativa di vita raccomandano, soprattutto nel paziente adolescente e giovane, un’adeguata informazione sul problema dei possibili danni alla fertilità. Quando possibile è opportuno che per questi pazienti vengano avviati percorsi di criopreservazione dei gameti prima dell’inizio della chemioterapia (289).

Quesito 34. Nei pazienti affetti da germinomi puri localizzati del SNC è raccomandabile l’impiego della irradiazione WVI (whole ventricular irradiation) più boost RT sulla sede del primitivo, al posto della RT craniospinale (CSI)?

Dei 1390 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 record sono stati recuperati in full-text. Trattasi di 1 revisione sistematica e di consensus conference. Solo la revisione sistematica è stata considerata per rispondere al quesito.

Gli studi pubblicati da Rogers et al. 2005 (268) in termini di revisione sistematica su 788 pazienti e da Murray et al. 2015 (284), in termini di parere dell’esperto, consensus conference (77/117 delegati partecipanti al Third International CNS Germ Cell Tumour Symposium, April 17-20, 2013, a Cambridge, UK) valutando come criteri di selezione i tumori intracranici germinali, avevano come obiettivo la valutazione di definire un

consensus sul trattamento dei germinomi intracranici (il trattamento standard craniospinale viene confrontato con l'irradiazione ventricolare + boost, con l'irradiazione solo locale, e con la sola chemioterapia).

Gli outcome valutati sono stati il numero e la sede delle recidive, la riduzione dei presunti danni tardivi legati al trattamento craniospinale ha evidenziato che la percentuale di recidiva spinale isolata dopo radioterapia encefalica (WBI) o dopo radioterapia ventricolare (WVI) era del 2,9%, mentre era dell'1,2% dopo radioterapia CSI, con un vantaggio quindi irrisorio dell'irradiazione all'intero asse craniospinale.

Limiti: Gli studi condotti ai quali le revisioni si riferiscono non sono studi randomizzati, sono condotti su popolazioni prevalentemente di età pediatrica e con un numero campionario nella maggior parte dei casi al di sotto delle 50 unità

Bilancio beneficio/danno: Considerato il risultato in termini di beneficio e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio è favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con germinomi puri localizzati l'irradiazione ventricolare (WVI) + boost al letto tumorale primitivo dovrebbe essere preferita all'irradiazione craniospinale (CSI) (268)	Forte a favore
Moderata	L'utilizzo della chemioterapia pre-RT può essere preso in considerazione allo scopo di ridurre i dosaggi e i volumi della RT in alternativa alla RT esclusiva specie nei pazienti più giovani (279, 290)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

20. Metastasi cerebrali

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

forma di tumore maligno è in grado di metastatizzare all'encefalo. Nel 15% dei casi la sede primitiva è sconosciuta (291-293).

20.1 Fattori prognostici

La prognosi dei pazienti con metastasi cerebrali è generalmente scarsa; la definizione di sottogruppi in relazione a fattori prognostici ben riconosciuti è essenziale per la scelta della strategia terapeutica su misura per ciascun paziente. I fattori prognostici favorevoli più importanti sono un buon performance status (KPS), la presenza di metastasi singola, l'assenza di metastasi sistemiche, il controllo del tumore primitivo e la giovane età (<60-65 anni). Dagli studi condotti dal "Radiotherapy Oncology Group" (RTOG) su pazienti con metastasi cerebrali sono stati identificati 3 gruppi RPA derivati dall'analisi dei fattori prognostici indipendenti (294).

Tabella 20.1 Classificazione prognostica RTOG metastasi cerebrali

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

Tabella 20.2 Classificazione prognostica GPA metastasi cerebrali

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

Tabella 20.3 Sopravvivenza in accordo con punteggio GPA

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

Successivamente è stato sviluppato un nuovo indice prognostico più dettagliato (the diagnosis specific Graded Prognostic Assessment Score, DS-GPA) che tiene conto di 4 variabili: età, PS, presenza di metastasi extracerebrali e numero di metastasi cerebrali (1) dove le mediane di sopravvivenza variano dai 2,79 mesi a 25,3 mesi nei vari sottotipi istologici (295).

20.2 Diagnosi

Nella valutazione dei tumori cerebrali in genere la risonanza magnetica (RM) è l'esame più importante per valutare presenza, numero, dimensioni e localizzazione delle metastasi cerebrali (296).

20.3 Principi di trattamento

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

20.4 Chirurgia

La chirurgia in pazienti affetti da lesione cerebrale unica con malattia sistemica controllata, o con malattia sintomatica, è una valida opzione terapeutica. In pazienti con basso performance status o in imminente pericolo di vita, la chirurgia può essere utilizzata anche allo scopo di diminuire l'effetto massa e/o dei sintomi a livello del sistema nervoso centrale e migliorare il performance status del paziente. La radioterapia nelle sue varie forme (whole brain – WB; radioterapia stereotassica – SRT; radiochirurgia – SRS) è il trattamento d'elezione

nei pazienti con metastasi cerebrali. La modalità da utilizzare è diversa a seconda delle specifiche condizioni del paziente e può essere eventualmente associata ad altri trattamenti.

Due studi randomizzati (RT WB vs chirurgia + RT WB) hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza della chirurgia rispetto alla sola radioterapia WB (3-6 mesi vs 9-10 mesi) e una riduzione del tasso di recidive locali dal 52% al 20% (297-298). Un terzo studio non ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza, probabilmente in relazione alla maggiore frequenza di pazienti con malattia sistemica attiva e performance status scadente (299).

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

In pazienti con secondarismi cerebrali multipli la chirurgia ha un ruolo solo nel controllo dei sintomi in caso di lesioni che pongano il paziente in imminente pericolo di vita. In casi specifici anche alla luce del quadro sistemico di malattia, dell'età, delle comorbidità, in pazienti con basso performance status o in imminente pericolo di vita, la chirurgia può essere utilizzata anche allo scopo di diminuire l'effetto massa e/o dei sintomi a livello del sistema nervoso centrale e migliorare il performance status del paziente

Quesito 35. Nei pazienti con singola lesione cerebrale e malattia sistemica controllata, la chirurgia seguita dalla radioterapia si deve raccomandare rispetto alla sola radioterapia panencefalica?

Dei 2487 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 record sono stati recuperati in full-text. Trattasi di 2 RCT inclusi per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Patchell et al. 1990 (297) è stato condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità, randomizzato, multicentrico, su un campione di 48 pazienti. I principali criteri di selezione erano:

- Pazienti con metastasi cerebrale singola potenzialmente resecabile chirurgicamente.
- Età ≥ 18 anni.
- Nessuna precedente radioterapia.
- Non malattia disseminata a leptomeningi.
- KPS $\geq 70\%$.
- Non tumori chemiosensibili (microcitoma polmonare, tumori germinali, tumori ematologici).

Lo studio aveva come obiettivo il confronto fra chirurgia seguita da RT panencefalica e sola RT panencefalica da condurre sugli outcome:

- Sopravvivenza (endpoint primario).
- Recidive cerebrali.

Lo studio ha evidenziato che il tasso di recidive cerebrali era minore nel braccio della chirurgia → RT vs RT da sola (20% vs 52%; $p < 0,02$). Il tempo alla recidiva della metastasi asportata era inferiore nel braccio di chirurgia → RT vs RT da sola (21 settimane vs >59 settimane; $p < 0,0001$).

La sopravvivenza globale era superiore nel braccio chirurgia → RT vs RT da sola (40 vs 15 settimane; $p < 0,01$).

I pazienti che eseguivano chirurgia → RT riuscivano a mantenere un KPS >70 per un tempo significativamente più lungo (38 settimane vs 8 settimane; $p < 0,005$).

La mortalità operatoria è stata del 4% e la morbidità del 8%.

Nel braccio di sola RT la mortalità a 30 giorni è stata del 4% e la morbidità a 30 giorni del 17%.

Limiti: Popolazione campionaria limitata, arruolamento datato 1985-1988, tecniche radioterapiche obsolete.

Lo studio pubblicato da Vecht et al. 1993 (298) è stato condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità, randomizzato, multicentrico, su un campione di 64 pazienti. I principali criteri di selezione erano:

- Pazienti con metastasi cerebrale singola.
- Età ≥ 18 anni.
- Paziente eleggibile per chirurgia e radioterapia.
- Aspettativa di vita di almeno 6 mesi.
- Non malattia disseminata a leptomeningi.
- Venivano esclusi microcitomi polmonari, linfomi.

Lo studio aveva come obiettivo il confronto fra chirurgia seguita da RT panencefalica e sola RT panencefalica da condurre sugli outcome:

- Sopravvivenza (endpoint primario).

- Sopravvivenza con indipendenza funzionale.

Lo studio ha evidenziato che la sopravvivenza era 10 mesi nel braccio della chirurgia → RT vs 6 mesi con RT da sola ($p=0,04$). La sopravvivenza con indipendenza funzionale mostrava un beneficio borderline nel braccio di chirurgia → RT vs RT da sola ($p=0,06$).

La mortalità operatoria nel braccio di chirurgia → RT era 9% vs 0% nel braccio della RT.

Nel braccio di sola RT la mortalità a 30 giorni è stata del 4% e la morbilità a 30 giorni del 17%.

La morbilità postoperatoria nel braccio di chirurgia RT consisteva di problemi respiratori in 4 pazienti, ematoma intracranico in 1 paziente, infezioni in 3 pazienti e altre complicanze in 9 pazienti.

Limiti: Popolazione campionaria limitata, arruolamento datato, tecniche radioterapiche obsolete.

Bilancio beneficio/danno: Considerato il beneficio in sopravvivenza e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio del trattamento è favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con metastasi cerebrale singola e malattia sistemica controllata, il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (297-298)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 36. Nei pazienti sottoposti a chirurgia per metastasi cerebrale unica, il trattamento sulla sola cavità chirurgica di dimensioni <5 cm potrebbe essere preferito alla RT panencefalica?

Dei 2487 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Brown et al. 2017 (300) è stato condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo sperimentale (comparativo di superiorità), randomizzato, multicentrico, di fase III su un campione di 194 pazienti. I principali criteri di selezione erano:

- Pazienti con metastasi cerebrale singola operata con cavità chirurgica inferiore a 5 cm.
- Età ≥ 18 anni.

Lo studio aveva come obiettivo il confronto dopo la chirurgia per metastasi cerebrale singola fra RT stereotassica sulla cavità chirurgica e RT panencefalica:

- Sopravvivenza (endpoint primario).
- Sopravvivenza libera da deterioramento cognitivo (endpoint primario).

Lo studio ha evidenziato che la sopravvivenza era sovrapponibile nei 2 bracci di trattamento (12,2 mesi vs 11,6 mesi; $p=0,70$).

La sopravvivenza libera da deterioramento cognitivo era significativamente superiore nel braccio di RT stereotassica sulla cavità chirurgica vs la RT panencefalica (3,7 mesi vs 3,0 mesi; $p < 0,0001$) e la percentuale di pazienti con deterioramento cognitivo a 6 mesi era significativamente inferiore (52% vs 85%; $p < 0,00031$).

La sopravvivenza globale era superiore nel braccio chirurgia + RT vs RT da sola (40 vs 15 settimane; $p < 0,01$).

Le tossicità di grado 3-4 più comuni sono state: il peggioramento dell'udito (3% vs 9%) e i disturbi cognitivi (3% vs 5%).

Limiti: Nello studio erano inseriti tumori con differenti primitività.

Bilancio beneficio/danno: Considerato il beneficio in sopravvivenza libera da deterioramento cognitivo e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio del trattamento è favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti sottoposti a chirurgia per metastasi cerebrale unica, il trattamento sulla sola cavità chirurgica di dimensioni < 5 cm può essere preso in considerazione come prima opzione rispetto alla RT panencefalica (300)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Esistono attualmente almeno due studi randomizzati che confrontano la radioterapia panencefalica (WB) con la radioterapia sulla sola cavità chirurgica in pazienti sottoposti a chirurgia per metastasi singola. Nel primo (301) 59 pazienti sono stati randomizzati a ricevere RT stereotassica sulla cavità chirurgica invece che WB. Nei pazienti sottoposti a WB non si è rilevato un peggioramento del neurological score a fronte di un aumento delle morti neurologiche e di un peggioramento della sopravvivenza globale.

20.5 Radiochirurgia stereotassica e radioterapia stereotassica

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

Uno studio randomizzato ha dimostrato come l'aggiunta della radioterapia stereotassica alla radioterapia panencefalica aumenta la sopravvivenza dei pazienti con metastasi singola non resecabile alla diagnosi (302). Inoltre, la radioterapia stereotassica può essere efficace nelle recidive dopo radioterapia panencefalica convenzionale (303).

Finora non sono stati disegnati studi clinici in grado di stabilire se la radioterapia stereotassica, in pazienti con una sola lesione, possa sostituire la chirurgia nel trattamento della metastasi cerebrale singola. Per quanto non esistano studi randomizzati che confrontino direttamente la RT stereotassica esclusiva e la chirurgia, esse sono considerate un trattamento sovrapponibile in termini di efficacia per pazienti con lesioni di piccole dimensioni in numero inferiore a 3. In molti studi randomizzati di confronto, infatti, il trattamento locale poteva essere eseguito indifferentemente con chirurgia e radioterapia stereotassica (304).

In pazienti selezionati con metastasi cerebrali fino a un numero totale di 4 e di piccole dimensioni (3 cm), l'aggiunta di un boost stereotassico alla radioterapia WB migliora il controllo locale di malattia (sia in termini di progressione locale di malattia che di recidiva a distanza) e riduce la morte per causa cerebrale; non è evidente una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale rispetto alla sola radioterapia WB.

Gli studi randomizzati che confrontano RT stereotassica con o senza WB confermano che la WB migliora la sopravvivenza libera da progressione locale ma non la sopravvivenza globale (305-306).

In tutti gli studi riportati, però, il follow-up dopo il primo trattamento era intensivo (con RMN ogni 3 mesi) in modo da consentire successivi trattamenti locali (WB o anche SRS/SRT) in caso di progressione (303-304).

Quesito 37. Nei pazienti con ≤ 4 metastasi cerebrali, la radioterapia stereotassica si può preferire alla RT panencefalica?

Dei 2487 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso per rispondere al quesito.

Lo studio pubblicato da Aoyama et al. 2006 (305) è stato condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo sperimentale (comparativo di superiorità), randomizzato, multicentrico, di fase III su un campione di 160 pazienti. I principali criteri di selezione erano:

- Pazienti con 1-4 metastasi cerebrali di dimensioni non superiori a 3 cm.
- Età ≥ 18 anni.
- KPS ≥ 70 .

Lo studio aveva come obiettivo il confronto fra radiocirurgia (SRS) da sola e radiocirurgia + RT panencefalica:

- Sopravvivenza (endpoint primario).
- Causa di morte, preservazione della funzionalità neurologica, recidive cerebrali, effetti tossici della RT.

Lo studio ha evidenziato che la sopravvivenza era sovrapponibile nei 2 bracci di trattamento (7,5 mesi nel braccio SRS + RT vs 8,0 mesi nel braccio SRS).

La tossicità neurologica acuta post-trattamento non è stata significativamente differente nei 2 bracci ($p=0,36$), così come le tossicità tardive (0,20).

La durata degli effetti tossici è stata di 15,6 mesi (range 6,7-59,4 mesi) nel gruppo SRS + RT panencefalica e di 6,2 mesi (range 5,8-8,1 mesi) nel braccio sola SRS.

Limiti: Lo studio è stato concluso alla prima interim analisi in quanto per mostrare una eventuale superiorità di SRS + RT panencefalica vs SRS sarebbero stati necessari almeno 805 pazienti.

Bilancio beneficio/danno: Considerato il beneficio sovrapponibile in sopravvivenza e la minor durata degli effetti tossici con SRS, il bilancio rischio/beneficio del trattamento è favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con ≤ 4 metastasi cerebrali, la RT SRS/SRT può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla RT WB in pazienti che è possibile seguire con stretto follow-up di neuro-imaging (305)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Uno studio retrospettivo ha dimostrato, in una serie di più di 700 pazienti, la fattibilità di RT stereotassica per pazienti con più di 4 lesioni cerebrali, in pazienti accuratamente selezionati, anche per imaging diagnostico (RMN multistrato). Lo studio, previa stratificazione dei pazienti a seconda del numero di lesioni trattate (2-9 vs >10), non dimostrava differenza in termini di sopravvivenza globale né di decesso per cause neurologiche nei due gruppi di trattamento. La sopravvivenza mediana era statisticamente migliore solo nei pazienti trattati per metastasi singola (307).

Un secondo studio retrospettivo, di valutazione dell'outcome neurocognitivo nella stessa coorte di pazienti, non dimostrava un peggioramento di tali parametri in pazienti trattati per un numero elevato di metastasi cerebrali (308).

Un altro studio retrospettivo su 5750 lesioni trattate, pur confermando la fattibilità di un trattamento stereotassico in pazienti con più di 4 metastasi cerebrali, in pazienti altamente selezionati anche per aver eseguito un imaging diagnostico molto accurato, ha dimostrato che la dimensione complessiva della malattia intracerebrale è un fattore che ha un impatto statisticamente significativo sull'efficacia del trattamento e deve essere minore di 15 cm³ (309).

Le dimensioni complessive della malattia si sono confermate essere un fattore importante in termini di efficacia del trattamento stereotassico, ponendo l'accento sulla possibilità che in pazienti con elevato carico di malattia la RT WB possa essere ancora il trattamento di elezione (310).

20.6 Radioterapia panencefalica

La radioterapia panencefalica (WB) può costituire un'opzione terapeutica nel paziente con ≤ 4 lesioni intracraniche in casi a prognosi sfavorevole, selezionati soprattutto in base a:

- esteso volume intracranico cumulativo di malattia;
- malattia extracranica non controllata e con limitate opzioni terapeutiche;
- condizioni generali scadute.

La radioterapia panencefalica (WB) può migliorare la sopravvivenza libera da recidiva intracranica (locale o a distanza) e ridurre le morti neurologiche, ma non modifica la durata dell'indipendenza funzionale dei pazienti

né la sopravvivenza, in pazienti sottoposti a stretto follow-up e a ritrattamento in caso di recidiva intracranica di malattia (297, 304, 311).

L'analisi dell'outcome in termini di QoL dello studio randomizzato EORTC (304) e dell'outcome neurocognitivo in uno studio randomizzato americano ha dimostrato un peggioramento di tali parametri (269) nei pazienti sottoposti a RT WB, sebbene si sappia che lo stato neurocognitivo è fortemente influenzato anche dal controllo del tumore a livello cerebrale (312).

Nel caso di malattia non suscettibile di trattamento stereotassico, in paziente affetto da neoplasia con possibilità di trattamento a bersaglio molecolare o immunoterapico, si può sopassedere al trattamento di panirradiazione nel caso che il paziente non sia sintomatico e dopo discussione multidisciplinare.

La radioterapia panencefalica rappresenta un trattamento ancora possibile per i pazienti che si presentano con un numero di metastasi >4 ed è in grado di prolungare la sopravvivenza mediana da 3 a 6 mesi e di fornire un buon controllo della sintomatologia nei pazienti con adeguato performance status. I trattamenti utilizzati prevedono generalmente una dose totale di 30-40 Gy in 10-15 frazioni. Non è dimostrato che dosi superiori aumentino la sopravvivenza o il controllo locale. Frazioni giornaliere superiori a 3 Gy possono incrementare il rischio di neurotossicità (313).

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

Un interessante studio randomizzato ha dimostrato che la WB fornisce solo un minimo vantaggio clinico rispetto alla sola terapia di supporto con desametasone in pazienti con NSCLC con performance status <70 non suscettibili di chirurgia o SRS/SRT; maggiore vantaggio in termini di sopravvivenza è evidente in pazienti senza metastasi extracraniche, con primitivo controllato, in classe RPA 1 o 2, e sembra non essere correlato al numero di metastasi (314).

20.7 Terapia sistemica

La terapia sistemica è utilizzata raramente come terapia di prima scelta nei pazienti con metastasi cerebrali, soprattutto come trattamento esclusivo. Potrebbe rappresentare la prima scelta nei pazienti che presentano metastasi cerebrali di neoplasie chemiosensibili (microcitoma, mammella, testicolo) (315). Le metastasi cerebrali

presentano spesso la stessa chemioresponsività del tumore primitivo o delle metastasi extracraniche (278). In pazienti con malattia sistemica sintomatica e piccole asintomatiche metastasi cerebrali, iniziare con una terapia sistemica può rappresentare un'opzione valida (316). Solo un numero limitato di studi prospettici di fase II e III ha esaminato il ruolo della terapia sistemica nelle metastasi cerebrali e le maggiori evidenze derivano da case report, piccole serie e analisi retrospettive.

Fra i farmaci chemioterapici la fotemustina ha dimostrato di essere efficace nel trattamento del melanoma metastatico dimostrando in uno studio di fase III rispetto alla dacarbazina un aumento del tasso di risposta e del tempo mediano alla comparsa delle metastasi cerebrali (317). Oltre alla fotemustina, l'impiego di temozolomide nei pazienti con metastasi cerebrali da melanoma non pre-trattati ha dimostrato una certa efficacia (318). In alcuni studi randomizzati diversi agenti chemioterapici, tra cui carboplatino e temozolomide, sono stati utilizzati in aggiunta alla radioterapia panencefalica nel trattamento dei pazienti con metastasi cerebrali da tumore del polmone non a piccole cellule e tumore mammario: gli studi hanno riportato un incremento di controllo locale di malattia, ma non di sopravvivenza globale (319). Altri agenti chemioterapici valutati in aggiunta alla radioterapia sono stati carboplatino (319), fluorouracile, nitrosuree (319), topotecan (320), cisplatino (321). Nessuno ha mostrato evidenza di miglioramenti significativi in tassi di risposta o sopravvivenza.

Il trattamento combinato con radio e chemioterapia non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale (322-324).

Il ruolo della terapia sistemica nella malattia metastatica ha subito un notevole cambiamento con l'affermarsi dell'immunoterapia e delle terapie target, che hanno dimostrato di offrire maggiori possibilità sia per il controllo della malattia sistemica che intracranica, soprattutto per alcuni tipi di tumore quali il melanoma e alcuni sottotipi di tumore del polmone e tumore della mammella. Gli agenti utilizzati devono essere scelti in base all'istotipo del tumore primitivo e alle caratteristiche biomolecolari (ad es. iperespressione/amplificazione di

HER-2 nel carcinoma mammario, mutazione di EGFR e traslocazione di ALK o ROS-1 nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, mutazione di BRAF nel melanoma).

Inoltre, in sottogruppi di pazienti identificati da alterazioni biomolecolari specifiche, l'utilizzo di farmaci ad azione mirata (osimertinib [325], alectinib [326], brigatinib [327], entrectinib [328], lapatinib, abemaciclib [329], dabrafenib) ha mostrato uno spettro di efficacia intracranica simile alla controparte extracranica (330).

Esistono limitate evidenze di comparazione diretta fra terapia medica sistemica ed approccio locoregionale (chirurgia e/o RT) per il trattamento delle metastasi cerebrali da tumori solidi sensibili a terapie target e/o immunoterapia. Un ampio studio retrospettivo ha mostrato una OS inferiore nei pazienti trattati upfront con erlotinib rispetto alla RT (331). Osimertinib (inibitore di EGFR di terza generazione) ha dimostrato una risposta intracranica del 60% in pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule EGFR mutato (332). Crizotinib, così come alectinib (333), brigatinib (334), lorlatinib (335), hanno dimostrato attività nei confronti delle metastasi cerebrali in pazienti con traslocazione di ALK (336).

Recentemente, diversi nuovi farmaci a bersaglio molecolare sono stati approvati e rimborsati in Italia per sottotipi molecolari specifici di tumore del polmone non a piccole cellule (ROS-1, RET, METex14 skipping) dimostrando buona attività anche nei confronti della malattia intracranica (entrectinib [337], pralsetinib [338], selpercatinib [339], tepotinib [340], capmatinib [341]).

Diversi studi hanno valutato il ruolo dei BRAF inibitori nel trattamento delle metastasi encefaliche da melanoma BRAF-mutato. In uno studio di fase II, 146 pazienti con metastasi encefaliche trattate con vemurafenib hanno ottenuto un tasso di risposte del 25% e una PFS mediana di 4 mesi con una OS di 9 mesi (342). In un altro studio di fase II su 172 pazienti con metastasi cerebrali da melanoma la terapia con dabrafenib ha permesso di ottenere un controllo intracranico di malattia nel 39% dei casi (343).

Il trattamento di combinazione con radioterapia e BRAF inibitori per le metastasi da melanoma ha evidenziato un incremento di radiodermite con ampi volumi di irradiazioni (344).

Anche l'immunoterapia può avere un ruolo nei confronti delle metastasi cerebrali, in particolare da melanoma e tumore del polmone non a piccole cellule, negativo per mutazioni target (296, 345-346).

Tuttavia, queste promettenti strategie terapeutiche sistemiche devono essere valutate nell'ambito di un approccio multidisciplinare, soprattutto per determinare il miglior approccio terapeutico integrato con strategie loco-regionali (chirurgia e/o RT), individualizzato sul singolo paziente.

20.8 Follow-up e trattamento alla recidiva/progressione

Il follow-up con RMN (ogni 3 mesi), di pazienti trattati per metastasi cerebrali, è indispensabile in pazienti sottoposti a trattamento locale (chirurgia o SRS/SRT) per consentire il trattamento alla recidiva. Dopo SRS/SRT è ancora possibile sia eseguire nuove SRS/SRT sia WB a seconda dei trattamenti eseguiti in precedenza, delle dimensioni della malattia e della dose totale precedentemente erogata.

Il trattamento della ripresa di malattia è comunque direttamente correlato ai precedenti trattamenti eseguiti, all'istotipo, al controllo delle metastasi extracerebrali ed alle condizioni generali del paziente.

21. Cure palliative

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

Quesito 38. Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

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

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Møller-Jensen O, Estève J, Møller H, et al. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer*. 1990; 26:1167-256.
2. Crocetti E, Trama A, Stiller C, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*. 2012; 48(10):1532-42.
3. Werner MH, Phuphanich S, Lyman GH. The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly. *Cancer* 1995; 76:1634-42.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberg G, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131:803-20.
5. Louis D, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021; 23(8):1231-51.
6. Aldape K, Simmons ML, Davis RL, et al. Discrepancies in diagnoses of neuroepithelial neoplasms. *Cancer* 2000; 88:2342-9.
7. Berger T, Wen P, Lang-Orsini M, et al. World Health Organization 2021 Classification of central nervous system tumors and implications for therapy for adult-type gliomas: a review. *JAMA Oncol*. 2022; 8(10):1493-501.
8. Chen L, Voronovich Z, Clark K, et al. Predicting the likelihood of an isocitrate dehydrogenase 1 or 2 mutation in diagnoses of infiltrative glioma. *Neuro Oncol*. 2014; 16(11):1478-83.
9. Gritsch S, Batchelor T, Gonzalez Castro L. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2022; 128(1):47-58.
10. Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol* 2015; 17(9):1188-98.
11. Thust SC, Heiland S, Falini A, et al. Glioma imaging in Europe: a survey of 220 centres and recommendations for best clinical practice. *Eur Radiol* 2018; 28(8):3306-17.
12. Castellano A, Falini A. Progress in neuro-imaging of brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2016; 28(6):484-93.
13. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010; 28(11):1963-72.
14. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol*. 2011; 12(6):583-93.
15. Patel P, Baradaran H, Delgadon D, et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2017; 19(1):118-27.
16. Castellano A, Cirillo S, Bello L et al. Functional MRI for surgery of gliomas. *Curr Treat Options Neurol*. 2017; 19(10):34.
17. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response assessment in neuro-oncology working group and european association for neuro-oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol*. 2016; 18(9):1199-208.
18. 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*. 1999; 17:2572-8.
19. Brandes AA, Franceschi E, Gorlia T, et al. Appropriate end-points for right results in the age of antiangiogenic agents: future options for phase II trials in patients with recurrent glioblastoma. *Eur J Cancer*. 2012; 48(6):896-903.
20. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg*. 2003; 99:467-73.
21. Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2(11):1460-9.
22. Wach J, Vychopen M, Kühnapfel A, et al. A systematic review and meta-analysis of supramarginal resection versus gross total resection in glioblastoma: can we enhance progression-free survival time and preserve post-operative safety? *Cancers (Basel)*. 2023; 15(6):1772.
23. Guerrini F, Roca E, Spina G, et al. Supramarginal resection for glioblastoma: it is time to set boundaries! A critical review on a hot topic. *Brain Sci*. 2022; 12(5):652.
24. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001; 95:190-8.
25. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 62:753-64.
26. Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neuro-Oncol*. 1999; 42:227-31.
27. Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS statistical report; primary brain and central nervous system tumors diagnosed in United States in 2004-2006, 2010.

28. Crocetti E, Trama A, Stiller C, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*. 2012; 48(10):1532-42.
29. 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; 26(13):2192-7.
30. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiotherapy with temozolomide. *Cancer*. 2008; 113(2):405-10.
31. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352:987-96.
32. Blumenthal DT, Cannon-Albright LA. Familiality in brain tumors. *Neurology* 2008; 71(13):1015-20.
33. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(23):2306-16.
34. Taphoorn M, Dirven L, Kanner A, et al. Influence of treatment with tumor-treating fields on health-related quality of life of patients with newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(4):495-504.
35. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT Promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10172):678-88.
36. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352:997-1003.
37. 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*. 2009; 27(8):1275-9.
38. 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* 2003; 5:79-88.
39. Chinot OL, Wick W, Cloughesy T. Bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014; 70(21):2049.
40. Gilbert MR, Sulman EP, Mehta MP. Bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014; 370(21):2048-9.
41. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma and methylated O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) gene promoter: key results of the multicenter, randomized, open-label, controlled, phase III CENTRIC study. *J Clin Oncol*. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.lba2009
42. Nabors LB, Fink KL, Mikkelsen T, et al. Two cilengitide regimens in combination with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma and unmethylated MGMT gene promoter: results of the open-label, controlled, randomized phase II CORE study. *Neuro Oncol*. 2015; 17(5):708-17.
43. Brandes AA, Monfardini S. The treatment of elderly patients with high-grade gliomas. *Semin Oncol*. 2003; 30(6 Suppl 19):58-62.
44. Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. Temozolomide in glioblastoma multiforme of the elderly. *Tumori*. 2002; 88(1 Suppl 1):69-70.
45. Hegi M, Diserens A, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(10):997-1003.
46. Elserius A, Hodson J, Zisakis A, et al. Is there a limited value of cytoreductive surgery in elderly patients with malignant gliomas? *Surg Neurol Int*. 2022; 13:320.
47. Bruno F, Pellerino A, Palmiero R, et al. Glioblastoma in the elderly: Review of molecular and therapeutic aspects. *Biomedicine*. 2022; 10(3):644.
48. Perry JR, Laperriere N, Mason WP. Radiation plus temozolomide in patients with glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017; 376(22):2197.
49. Keime-Guibert F, Chinot OL, Taillandier L, et al. Phase III study comparing radiotherapy with supportive care in older patients with newly diagnosed anaplastic astrocytomas (AA) or glioblastoma multiforme (GBM): an ANOCEF group trial. *Neuro-Oncology*. 2005; 7(3):349.
50. 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*. 2004; 22:1583-8.
51. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(7):707-15.
52. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(9):916-26.

53. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1):110-9.
54. Lombardi G, Del Bianco P, Brandes A, et al. Patient-reported outcomes in a phase II randomised study of regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (the REGOMA trial). *Eur J Cancer.* 2021; 155:179-190.
55. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemoth Pharmacol.* 2009; 64:769-75.
56. Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4601-08.
57. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(32):4085-91.
58. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(5):740-5.
59. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28):4733-40.
60. Wick W, Weller M, van den Bent M, et al. Bevacizumab and recurrent malignant gliomas: a European perspective. *J Clin Oncol.* 2010; 28:e188-9; author reply e190-2.
61. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp A, et al. A randomized phase II study of bevacizumab versus bevacizumab plus lomustine versus lomustine single agent in recurrent glioblastoma: the Dutch BELOB study. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.2001
62. Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, et al. AVAREG: a phase II, randomized, non comparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016; 18(9):1304-12.
63. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(20):1954-63.
64. Field KM, Simes J, Wheeler H, et al. A randomized phase II study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma multiforme (CABARET). Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.2017
65. Brandes AA, Vastola F, Monfardini S. Reoperation in recurrent high-grade gliomas. Literature review of prognostic factors and outcome. *Am J Clin Oncol.* 1999; 22: 387-90.
66. Lu VM, Wahood W, Akinduro OO, et al. Four independent predictors of postoperative seizures after meningioma surgery: a meta-analysis. *World Neurosurg.* 2019; 130:537-45.
67. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. Novo TTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomized phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer.* 2012; 48:2192-202.
68. Scoccianti S, Magrini SM, Ricardi U, et al. Radiotherapy and temozolomide in anaplastic astrocytoma: a retrospective multicenter study by the Central Nervous System Study Group of AIRO (Italian Association of Radiation Oncology). *Neuro Oncol.* 2012; 14(6):798-807.
69. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study [published correction appears in *Lancet.* 2017; 390(10103):1644]. *Lancet.* 2017; 390(10103):1645-53.
70. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer.* 1993; 71(8):2585-97.
71. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet.* 2002; 359(9311):1011-8.
72. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1994; 12:2013-21.
73. 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.* 1998; 51:1140-5.
74. 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.* 2004; 101:2079-85.
75. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2002; 64(3):259-73.
76. van den Bent MJ, Hoang-Xuan K, Brandes AA, et al. Long-term follow-up results of EORTC 26951: a randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD). *J Clin Oncol.* 2013; 31(3):344-50.

77. Cairncross G, Wang M, Shaw EG, et al. Chemotherapy plus radiotherapy (CT-RT) versus RT alone for patients with anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of the RTOG 9402 phase III study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(3):337-43.
78. van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, et al. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res.* 2010; 16:1597-604.
79. Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M et al. CODEL: phase III study of RT, RT+TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. *Neuro Oncol.* 2021; 23(3): 457-467.
80. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009; 27:5874-80.
81. Wick W, Roth P, Hartmann C, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol.* 2016; 18(11):1529-37.
82. Rees J, Watt H, Jäger HR, et al. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol.* 2009; 72(1):54-64.
83. Brown T, Bota D, van den Bent M, et al. Management of low-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract.* 2019; 6(4):249-58.
84. Ius T, Mazzocchi E, Tomasino B, et al. Multimodal integrated approaches in low grade glioma surgery. *Sci Rep.* 2021; 11(1):9964.
85. Kreatsoulas D, Damante M, Gruber M, et al. Supratotal surgical resection for low-grade glioma: a systematic review. *Cancers (Basel).* 2023; 15(9):2493.
86. Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol.* 2009; 27(25):4150-4.
87. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, et al. Molecular markers in low-grade gliomas: predictive or prognostic? *Clin Cancer Res.* 2011; 17(13):4588-99.
88. Metellus P, Guyotat J, Chinot O, et al. Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients. *Neuro Oncol.* 2010; 12(9):976-84.
89. Everhard S, Kaloshi G, Crinière E, et al. MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol.* 2006; 60(6):740-3.
90. 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.* 2002; 20:2076-84.
91. Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A, et al. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology.* 2004; 62(10):1783-7.
92. 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.* 1996; 36:549-56.
93. Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European organization for research and treatment of cancer study 22845 with the medical research council study BRO4. An interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 316-24.
94. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(1):218-24.
95. 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.* 2005; 366(9490):985-90.
96. Buckner JC, Chakravarti A, Curran WJ Jr. Radiation plus chemotherapy in low-grade glioma. *N Engl J Med.* 2016; 375(5):490-1.
97. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11):1521-32.
98. Mellinghoff I, van den Bent M, Blumenthal D, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma. *N Engl J Med.* 2023; 389(7):589-601.
99. 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.* 2003; 21:251-5.
100. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21:646-51.

101. 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.* 2004; 15:3133-8.
102. Brada M, Viviers L, Abson C, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol.* 2003; 14:1715-21.
103. Brandes AA, Tosoni A, Vastola F, et al. Efficacy and feasibility of standard procarbazine, lomustine and vincristine chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy: a phase II study. *Cancer.* 2004; 101:2079-85.
104. van den Bent MJ, Keime-Guibert F, Brandes AA, et al. Temozolomide chemotherapy in recurrent oligodendroglioma. *Neurology.* 2001; 57:340-2.
105. van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, et al. Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. *Ann Oncol.* 2003; 14:599-602.
106. 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.* 2001; 19:2449-55.
107. 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.* 2003; 14:1727-31.
108. Ruda R, Bertero L, Trevisan E, et al. Phase II trial of dose-dense temozolomide as initial treatment for progressive low-grade oligodendroglioma tumors: a multicentric study of the Italian Association of Neuro-Oncology (AINO). Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.2037
109. Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, et al. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology.* 2004; 63(2):270-5.
110. Levin N, Gomori JM, Siegal T. Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri: results with temozolomide. *Neurology.* 2004; 63(2):354-6.
111. Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, et al. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology.* 2004; 63(2):270-5.
112. Maschio M, Albani F, Baruzzi A, et al. Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *J Neurooncol.* 2006; 80:97-100.
113. Maschio M, Dinapoli L, Zarabia A, et al. Issues related to the pharmacological management of patients with brain tumours and epilepsy. *Funct Neurol.* 2006; 21:15-9.
114. Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, et al. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro Oncol.* 2014; 16(4):584-8.
115. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96(1):97-102.
116. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79(12):1489-94.
117. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, et al. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2):CD004424.
118. Mirian C, Moller Pedersen M, Saber A, et al. Antiepileptic drugs as prophylaxis for de novo brain tumour-related epilepsy after craniotomy: a systematic review and meta-analysis of harm and benefits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(5):599-607.
119. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology.* 2011; 77(12):1156-64.
120. Barker CA, Bishop AJ, Chang M, et al. Valproic acid use during radiation therapy for glioblastoma associated with improved survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86(3):504-9.
121. Hoppold C, Gorlia T, Chinot O, et al. Does valproic acid or levetiracetam improve survival in glioblastoma? A pooled analysis of prospective clinical trials in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34(7):731-9.
122. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer.* 1997; 33(10):1592-6.
123. Jenkins EO, Schiff D, Mackman N, et al. Venous thromboembolism in malignant gliomas. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(2):221-7.
124. Edwin NC, Khoury MN, Sohal D, et al. Recurrent venous thromboembolism in glioblastoma. *Thromb Res.* 2016; 137:184-8.
125. Zoccarato M, Nardetto L, Basile AM, et al. Seizures, edema, thrombosis, and hemorrhages: an update review on the medical management of gliomas. *Front Oncol.* 2021; 11:617966.
126. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(9):1959-65.

127. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349(2):146-53.
128. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, et al. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology*. 1993; 43:1111-4.
129. Salvador E, Shityakov S, Förster C. Glucocorticoids and endothelial cellbarrier function. *Cell Tissue Res*. 2014; 355(3):597-605.
130. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96(1):103-14.
131. Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF. The effect of mannitol on cerebral blood flow. *J Neurosurg*. 1986; 64(5):754-9.
132. Roth P, Hoppold C, Weller M. Corticosteroid use in neuro-oncology: an update. *Neurooncol Pract*. 2015; 2(1):6-12.
133. Baumert BG, Mason WP, Ryan G, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: a randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.2007
134. Reni M, Gatta G, Mazza E, et al. Ependymoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 63(1):81-9.
135. Pajtl K, Witt H, Sill M, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell*. 2015; 27(5):728-43.
136. Swanson EL, Amdur RJ, Morris CG, et al. Intracranial ependymomas treated with radiotherapy: long-term results from a single institution. *J Neurooncol*. 2011; 102(3):451-7.
137. Mork SJ, Loken AC. Ependymoma: a follow-up study of 101 cases. *Cancer*. 1997; 40:907-15.
138. Mansur DB, Perry A, Rajaram V, et al. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(2):387-91.
139. Zhao F, Wu T, Wang L-M et al. Survival and prognostic factors of adult intracranial ependymoma: a single institutional analysis of 236 patients. *Am J Surg Pathol* 2021; 45(7):979-87.
140. Prabhu RS, Corso CD, Ward MC, et al. The effect of adjuvant radiotherapy in overall survival in adults with intracranial ependymoma. *Neurooncol Pract*. 2020; 7(4):391-9.
141. Wee CW, Kim JH, Park CK, et al. Postoperative radiotherapy for WHO grade II-III intracranial ependymoma in adults: an intergroup collaborative study (KROG 18-06/KNOG 18-01). *Radiother Oncol*. 2020; 150:4-11.
142. Rodríguez D, Cheung MC, Housri N, et al. Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973-2005). *J Surg Res*. 2009; 156(2):340-51.
143. Massimino M, Gandola L, Garrè ML, et al. Do we really need class 1 evidence results to give adjuvant radiation therapy to childhood intracranial ependymomas? *Childs Nerv Syst*. 2009; 25(6):641-2.
144. Iqbal MS, Lewis J. An overview of the management of adult ependymomas with emphasis on relapsed disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013; 25(12):726-33.
145. Paulino AC, Wen BC. The significance of radiotherapy treatment duration in intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47:585-9.
146. Thomas C, Thierfelder F, Trager M et al. TERT promoter mutation and chromosome 6 loss define a high-risk subtype of ependymoma evolving from posterior fossa subependymoma. *Acta Neuropathol*. 2021; 141(6): 959-70.
147. Rousseau P, Habrand JL, Sarrazin D, et al. Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 28:381-6.
148. Jung J, Choi W, Ahn SD, et al. Postoperative radiotherapy for ependymoma. *Radiat Oncol J*. 2012; 30(4):158-64.
149. Dützmänn S, Schatlo B, Lobrinus A, et al. A multicenter retrospective analysis of treatment effects and quality of life in adult patients with intracranial ependymomas. *J Neurooncol*. 2013; 114(3):319-27.
150. Taylor RE. Review of radiotherapy dose and volume for intracranial ependymoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42(5):457-60.
151. Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, et al. Longterm outcome in patients harboring intracranial ependymoma. *J Neurosurg*. 2005; 103(1):31-7.
152. Vanuytsel LJ, Bessell EM, Ashley SE, et al. Intracranial ependymoma: long-term results of a policy of surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 23:313-9.
153. Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, et al. Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *J Neurooncol*. 2002; 56:87-94.
154. Goldwein JW, Leahy JM, Packer RJ, et al. Intracranial ependymomas in children. *Int J Radiat Oncol Phys*. 1990; 19:1497-502.
155. Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW, et al. The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42:953-8.

156. Vanuytsel L, Brada M. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21:825-30.
157. Merchant TE, Haida T, Wang MH, et al. Anaplastic ependymoma: treatment of pediatric patients with or without craniospinal radiation therapy. *J Neurosurg.* 1997; 86:943-9.
158. Paulino AC. The local field in infratentorial ependymoma: does the entire posterior fossa need to be treated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49:757-61.
159. Green RM, Cloughesy TF, Stupp R, et al. Bevacizumab for recurrent ependymoma. *Neurology* 2009; 73(20):1677-80.
160. Reni M, Brandes AA, Vavassori V, et al. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors. *Cancer.* 2004; 100(6):1221-9.
161. Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ, et al. Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer.* 1993; 72: 870-80.
162. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Surgical neuropathology update: a review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system, 4th edition. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132(6):993-1007.
163. Wilson DA, Awad AW, Brachman D, et al. Long-term radiosurgical control of subtotally resected adult pineocytomas. *J Neurosurg.* 2012; 117(2):212-7.
164. Fauchon F, Juvet A, Paquis P, et al. Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46:959-68.
165. Selvanathan SK, Hammouche S, Smethurst W, et al. Outcome and prognostic features in adult pineoblastomas: analysis of cases from the SEER database. *Acta Neurochir (Wien).* 2012; 154(5):863-9.
166. Fèvre-Montange M, Hasselblatt M, Figarella-Branger D, et al. Prognosis and histopathologic features in papillary tumors of the pineal region: a retrospective multicenter study of 31 cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006; 65(10):1004-11.
167. Dagnew E, Langford LA, Lang FF, et al. Papillary tumors of the pineal region: case report. *Neurosurgery.* 2007; 60(5):E953-5; discussion E953-5.
168. Cardenas R, Javalkar V, Haydel J, et al. Papillary tumor of pineal region: prolonged control rate after gamma knife radiosurgery - a case report and review of literature. *Neurol India.* 2010; 58(3):471-6.
169. Patel SK, Tomei KL, Christiano LD, et al. Complete regression of papillary tumor of the pineal region after radiation therapy: case report and review of the literature. *J Neurooncol.* 2012; 107(2):427-34.
170. Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, et al. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2002; 20:857-65.
171. Lancia A, Becherini C, Detti B, et al. Radiotherapy for papillary tumor of the pineal region: a systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 190:105646.
172. Lombardi G, Poliani P, Manara R, et al. Diagnosis and treatment of pineal region tumors in adults: A EURACAN Overview. *Cancers (Basel).* 2022; 14(15):3646.
173. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents, vol. VIII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002 IARC Scient Publ. No. 155.
174. Peris-Bonet R, Martinez-Garcia C, Lacour B, et al. Childhood central nervous system tumours—incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006; 42:2064-80.
175. Remke M, Hielscher T, Northcott PA, et al. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011; 29(19):2717-23.
176. Brandes AA, Bartolotti M, Marucci G, et al. New perspectives in the treatment of adult medulloblastoma in the era of molecular oncology. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 94(3):348-59.
177. Frappaz D, Faure-Contier C, Bonneville Levard A, et al. Medulloblastomas in adolescents and adults - Can the pediatric experience be extrapolated? *Neurochirurgie.* 2018; S0028-3770(18)30361-8.
178. Majd N, Penas-Prado M. Updates on management of adult medulloblastoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2019; 20(8):64.
179. Brandes AA. Efficacy of tailored treatment for high- and low-risk medulloblastoma in adults: a large prospective phase II trial. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2003
180. Carrie C, Lasset C, Alapetite C, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. Retrospective study of 156 patients. *Cancer.* 1994; 74:2352-60.
181. Hau P, Frappaz D, Hovey E, et al. Development of randomized trials in adults with medulloblastoma-the example of EORTC 1634-BTG/NOA-23. *Cancers (Basel).* 2021; 13(14):3451.
182. Franceschi E, Bartolotti M, Paccapelo A, et al. Adjuvant chemotherapy in adult medulloblastoma: is it an option for average-risk patients? *J Neurooncol.* 2016; 128(2):235-40.

183. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study. *Eur J Cancer*. 2013; 49(4):893-903.
184. Padovani L, Sunyach MP, Perol D, et al. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68(2):433-40.
185. Massimino M, Sunyach MP, Barretta F et al. Reduced-dose craniospinal irradiation is feasible for standard-risk adult medulloblastoma patients. *J Neurooncol*. 2020; 148(3):619-28.
186. Kann BH, Lester-Coll NH, Park HS, et al. Adjuvant chemotherapy and overall survival in adult medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2017; 19(2):259-69.
187. Atalar B, Ozsahin M, Call J, Napieralska A, et al. Treatment outcome and prognostic factors for adult patients with medulloblastoma: the Rare Cancer Network (RCN) experience. *Radiother Oncol*. 2018; 127(1):96-102.
188. Massimino M, Sunyach MP, Barretta F, et al. Reduced-dose craniospinal irradiation is feasible for standard-risk adult medulloblastoma patients. *J Neurooncol*. 2020; 148(3):619-28.
189. Majd N, Penas-Prado M. Updates on management of adult medulloblastoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20(8):64.
190. Michalski M, Janss A, Vezina G, et al. Results of COG ACNS0331: A Phase III Trial of Involved-Field Radiotherapy (IFRT) and Low Dose Craniospinal Irradiation (LD-CSI) with chemotherapy in average-risk medulloblastoma: a report from the children's oncology group, presented at ASTRO 2016.
191. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal Posterior Fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol*. 2008; 70:782-7.
192. Harrison RA, Kesler SR, Johnson JM. Neurocognitive dysfunction in adult cerebellar medulloblastoma. *Psychooncology* 2019; 28(1):131-8.
193. Brandes AA, Ermani M, Amista P, et al. The treatment of adults with medulloblastoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57:755-61.
194. Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, et al. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 32:1255-7.
195. Prados MD, Warnick RE, Wara WM, et al. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 32:1145-52.
196. Brandes AA, Pasetto LM, Lumachi F, et al. Endocrine dysfunctions in patients treated for brain tumors: incidence and guidelines for management. *J Neurooncol*. 2000; 47:85-92.
197. De B, Beal K, De Braganca KC, et al. Long-term outcomes of adult medulloblastoma patients treated with radiotherapy. *J Neurooncol*. 2018; 136:95-104
198. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7):1720-48.
199. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022; 140(11):1229-53.
200. Dufour J, Choquet S, Hoang-Xuan K, et al. Systemic relapses of primary CNS lymphomas (PCNSL): a LOC network study. *Ann Hematol*. 2023; 102(5):1159-69.
201. Bromberg JE, Siemers MD, Taphoorn MJ. Is a "vanishing tumor" always a lymphoma? *Neurology*. 2002; 59(5):762-4.
202. Ferreri A, Calimeri T, Lopedote P, et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study. *Br J Haematol*. 2021; 193(3):497-505.
203. Costopoulos M, Touitou V, Golmard JL, et al. ISOLD: a new highly sensitive interleukin score for intraocular lymphoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2016; 123(7):1626-8.
204. Bonzheim I, Giese S, Deuter C, et al. High frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma: a valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates. *Blood*. 2015; 126(1):76-9.
205. Miserocchi E, Ferreri A, Giuffrè C, et al. MYD88 L265P mutation detection in the aqueous humor of patients with vitreoretinal lymphoma. *Retina*. 2019; 39(4):679-684.
206. Ferreri AJM, Cattaneo C, Lleshi A, et al. A dose-dense short-term therapy for human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients with high-risk Burkitt lymphoma or high-grade B-cell lymphoma: safety and efficacy results of the "CARMEN" phase II trial. *Br J Haematol*. 2021; 192(1):119-28.
207. 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*. 1997; 8:227-34.
208. 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*. 2003; 21(2):266-72.

209. Houillier C, Dureau S, Taillandier L, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients age 60 years and younger: long-term results of the randomized phase II PRECIS study. *J Clin Oncol.* 2022; 40(32):3692-8.
210. Ferreri A, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia.* 2022; 36(7):1870-8.
211. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Foppoli M, et al. MATILDE regimen followed by radiotherapy is an active strategy against primary CNS lymphomas. *Neurology.* 2006; 66(9):1435-8.
212. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomized phase 2 trial. *Lancet.* 2009; 374(9700):1512-20.
213. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(11):1036-47.
214. Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer.* 2000; 89(6):1359-70.
215. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015; 2(6):e251-9.
216. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Intergroup GOELAMS-ANOCEF and the LOC Network for CNS Lymphoma. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS randomized phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(10):823-33.
217. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2):216-28.
218. Weller M, Martus P, Roth P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol.* 2012; 14(12):1481-4.
219. Ferreri A, Blay J, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol.* 2003; 21(2):266-72.
220. Wu S, Wang W, Liu W, et al. The role of surgical resection in primary central nervous system lymphoma: a single-center retrospective analysis of 70 patients. *BMC Neurol.* 2021; 21(1):190.
221. Rae A, Mehta A, Cloney M, et al. Craniotomy and survival for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery.* 2019; 84(4):935-44.
222. Schellekes N, Barbotti A, Abramov Y, et al. Resection of primary central nervous system lymphoma: impact of patient selection on overall survival. *J Neurosurg.* 2021; 135(4):1016-25.
223. Houillier C, Soussain C, Ghesquière H, et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: An LOC network study. *Neurology.* 2020; 94(10):e1027-e1039.
224. Weller M, Martus P, Roth P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol.* 2012; 14(12):1481-4.
225. Rubenstein J, Hsi E, Johnson J, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013; 31(25):3061-8.
226. Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2019; 37(5):548-57.
227. Omuro A, Correa D, DeAngelis L, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125(9):1403-10.
228. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the intergroup ANOCEF-GOELAMS randomized phase II PRECIS study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(10):823-33.
229. Bromberg J, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2):216-28.
230. Welch R, Omuro A, DeAngelis L, et al. Outcomes of the oldest patients with primary CNS lymphoma treated at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Neuro Oncol.* 2012; 14(10):1304-11.
231. Martinez-Calle N, Poynton N, Alchawaf A, et al. Outcomes of older patients with primary central nervous system lymphoma treated in routine clinical practice in the UK: methotrexate dose intensity correlates with response and survival. *Br J Haematol.* 2020; 190(3):394-404.
232. Fox C, Phillips E, Smith J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2019; 184(3):348-63.

233. Kasenda B, Ferreri A, Marturano E, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)--a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015; 26(7):1305-13.
234. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013; 31(25):3061-8.
235. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125(9):1403-10.
236. Fritsch K, Kasenda B, Hader C, et al. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Ann Oncol.* 2011; 22(9):2080-5.
237. McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, et al. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery.* 2000; 46(1):51-60.
238. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4(11):e510-23.
239. Schorb E, Finke J, Ihorst G, et al. Age-adjusted high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly and fit primary CNS lymphoma patients. *BMC Cancer.* 2019; 19(1):287.
240. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(11):1036-47.
241. Omuro A, DeAngelis L, Karrison T, et al. Randomized phase II study of rituximab, methotrexate (MTX), procarbazine, vincristine, and cytarabine (R-MPV-A) with and without low-dose whole-brain radiotherapy. 2020 ASCO Annual Meeting I.
242. Morris P, Correa D, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2013; 31(31):3971-9.
243. Lesueur P, Damaj G, Hoang-Xuan K, et al. Reduced-dose WBRT as consolidation treatment for patients with primary CNS lymphoma: an LOC network study. *Blood Adv.* 2022; 6(16):4807-15.
244. Martinez-Calle N, Poynton E, Alchawaf A, et al. Outcomes of older patients with primary central nervous system lymphoma treated in routine clinical practice in the UK: methotrexate dose intensity correlates with response and survival. *Br J Haematol.* 2020; 190(3):394-404.
245. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013; 31(25):3061-8.
246. Mishima K, Nishikawa R, Narita Y, et al. Randomized phase III study of high-dose methotrexate and whole-brain radiotherapy with/without temozolomide for newly diagnosed primary CNS lymphoma: JCOG1114C. *Neuro Oncol.* 2023; 25(4):687-98.
247. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, et al. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. *Ann Oncol.* 2015; 26(3):608-11.
248. Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma. A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2019; 37(5):548-57.
249. McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, et al. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery.* 2000; 46(1):51-60.
250. Ferreri AJ, Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2016; 127(13):1642-9.
251. Batchelor T, Giri S, Ruppert A, et al. Myeloablative versus non-myeloablative consolidative chemotherapy for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma: results of CALGB 51101. 2021 ASCO Annual Meeting I.
252. Laack N, Ballman K, Brown P, et al. Whole-brain radiotherapy and high-dose methylprednisolone for elderly patients with primary central nervous system lymphoma: results of North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 96-73-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(5):1429-39.
253. Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92(1):11-31.
254. Nelson D, Martz K, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 23(1):9-17.

255. Reni M, Zaja F, Mason W, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer*. 2007; 96(6):864-7.
256. 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*. 2001; 19:742-9.
257. Soussain C, Choquet S, Blonski M et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma. Final analysis of the phase II “proof-of-concept” iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *Eur J Cancer*. 2019; 117:121-30.
258. Reni M, Ferreri AJ, Villa E. Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *Br J Cancer*. 1999; 79:530-4.
259. Ferreri A, Calimeri T, Cwynarski K, et al. Primary central nervous system lymphoma. 2023; 9(1):29.
260. Ferreri AJ, Crocchiolo R, Assanelli A, et al. High-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation in patients with primary central nervous system lymphoma: facts and opinions. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(11):2042-7.
261. Cook M, Dorris C, Makambi K, et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv*. 2023; 7(1):32-9.
262. Ferreri AJM, Calimeri T, Conte GM, et al. R-CHOP preceded by blood-brain barrier permeabilization with engineered tumor necrosis factor- α in primary CNS lymphoma. *Blood*. 2019; 134(3):252-62.
263. McCarthy BJ, Shibui S, Kayama T, et al. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neuro Oncol*. 2012; 14(9):1194-200.
264. Goodwin TL, Sainani K, Fisher PG. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31(8):541-4.
265. Gunderson LL, Tepper JE, Bogart JA. Clinical radiation oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015; 1648.
266. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, et al. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg*. 1997; 87(2):262-6.
267. Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8):2585-92.
268. Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH. Radiotherapy of localized intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol*. 2005; 6(7):509-19.
269. Brandes AA, Pasetto LM, Monfardini S. The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev*. 2000; 26:233-42.
270. Bromberg JE, Baumert BG, de Vos F et al. Primary intracranial germ-cell tumors in adults: a practical review. *J Neurooncol*. 2013; 113(2):175-83.
271. Foote M, Millar BA, Sahgal A, et al. Clinical outcomes of adult patients with primary intracranial germinomas treated with low-dose craniospinal radiotherapy and local boost. *J Neurooncol*. 2010; 100:459-63.
272. Shikama N, Ogawa K, Tanaka S, et al. Lack of benefit of spinal irradiation in the primary treatment of intracranial germinoma: a multi institutional, retrospective review of 180 patients. *Cancer*. 2005; 104(1):126-34.
273. Alapetite C, Brisse H, Patte C, et al. Pattern of relapse and outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience. *Neuro Oncol*. 2010; 12(12):1318-25.
274. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, et al. Chemotherapy without irradiation a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol*. 1996; 14(11):2908-15.
275. Calaminus G, Kortmann R, Worch J, et al. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol*. 2013; 15(6):788-96.
276. Einhorn LH, Donohue JP. Chemotherapy for disseminated testicular cancer. *Urol Clin North Am*. 1977; 4:407-26.
277. Bouffet E, Baranzelli MC, Patte C, et al. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicenter SFOP experience. *Società Francaise d’Oncologie Pédiatrique. Società Francaise d’Oncologie Pédiatrique. Br J Cancer*. 1999; 79:1199-204.
278. Kretschmar C, Kleinberg L, Greenberg M, et al. Pre-radiation chemotherapy with response-based radiation therapy in children with central nervous system germ cell tumors: a report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(3):285-91.
279. 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*. 1999; 17:933-41.

280. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, et al. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol*. 2004; 22(5):846-53.
281. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, et al. Chemotherapy without irradiation a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol*. 1996; 14(11):2908-15.
282. Da Silva NS, Cappellano AM, Diez B, et al. Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54:377-83.
283. Denyer S, Bhimani AD, Patil SN et al. Treatment and survival of primary intracranial germ cell tumors: a population-based using SEER database. *J Cancers Res Clin Oncol*. 2020; 146(3):671-85.
284. Murray MJ, Bartels U, Nishikawa R, et al. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol*. 2015; 16(9):e470-7.
285. Franceschi E, Frappaz D, Rudà R et al. EURACAN Domain 10. Rare primary central nervous system tumors in adults: an overview. *Front Oncol*. 2020; 26(10):996.
286. Khatua S, Dhall G, O'Neil S, et al. Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55(1):42-6.
287. Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, et al. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20:857-65.
288. O'Neil S, Ji L, Buranahirun C, Azoff J, et al. Neurocognitive outcomes in pediatric and adolescent patients with central nervous system germinoma treated with a strategy of chemotherapy followed by reduced-dose and volume irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57(4):669-73.
289. Brandes AA, Pasetto LM, Lumachi F, et al. Endocrine dysfunctions in patients treated for brain tumors: incidence and guidelines for management. *J Neurooncol*. 2000; 47:85-92.
290. Nieder C, Spanne O, Mehta MP, et al. Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? *Cancer*. 2011; 117(11):2505-12.
291. 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*. 1998; 88:66-72.
292. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12:884-98.
293. Li J, Bentzen SM, Renschler M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1260-6.
294. 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*. 2000; 47:1001-6.
295. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012; 30(4):419-25.
296. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol*. 1999; 44:275-81.
297. 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*. 1990; 322(8):494-500.
298. Vecht CJ, Haaxma-reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993; 33:583-90.
299. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996; 78:1470-6.
300. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8):1049-60.
301. Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol*. 2016; 121(2):217-24.
302. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004; 363:1665-72.
303. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47:291-8.
304. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(2):134-41.

305. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295(21):2483-91.
306. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 91(4):710-7.
307. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(4):387-95.
308. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, et al. A multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901 Study Update): irradiation-related complications and long-term maintenance of mini-mental state examination scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(1):31-40.
309. Ali M, Hirshman B, Wilson B, et al. Survival patterns of 5750 stereotactic radiosurgery-treated patients with brain metastasis as a function of the number of lesions. *World Neurosurg*. 2017; 107:944-951.e1.
310. Kim I, Starke R, McRae D, et al. Cumulative volumetric analysis as a key criterion for the treatment of brain metastases. *J Clin Neurosci*. 2017; 39:142-6.
311. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(4):401-9.
312. Li J, Bentzen S, Renschler M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol*. 2007; 25(10):1260-6.
313. Rades D, Haatanen T, Schild S, et al. Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases. *Cancer*. 2007; 110(6):1345-50.
314. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2016; 388(10055):2004-14.
315. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015; 33(30):3475-84.
316. Moscetti L, Nelli F, Felici A, et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by Outcome Research Network for Evaluation of Treatment Results in Oncology. *Cancer*. 2007; 109(2):274-81.
317. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1118-25.
318. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2101-07.
319. Guerrieri M, Wong K, Ryan G, et al. A randomized phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2004; 46:107-11.
320. Neuhaus T, Ko Y, Muller RP, Grabenbauer GG, et al. A phase III trial of topotecan and whole brain radiation therapy for patients with CNS-metastases due to lung cancer. *Br J Cancer*. 2009; 100(2):291-7.
321. Barlesi F, Gervais R, Lena H, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Ann Oncol*. 2011; 22(11):2466-70.
322. 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*. 2002; 20(17):3644-50.
323. 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*. 2005; 61(1):185-91.
324. Korfel A, Thiel E. Chemotherapy of brain metastases. *Front Radiat Ther Oncol*. 1999; 33:343-8.
325. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho B, et al. CNS Response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018; JCO2018783118.
326. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol*. 2018; 29(11):2214-22.
327. Camidge D, Kim H, Ahn M, et al. Brigatinib versus crizotinib in alk inhibitor-naïve advanced alk-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *Thorac Oncol*. 2021; 16(12):2091-108.
328. Drilon A, Chiu C, Fan Y, et al. Long-term efficacy and safety of entrectinib in ROS1 fusion-positive NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2022; 3(6):100332.
329. Tolaney S, Sahebjam S, Le Rhun E, et al. A phase II study of abemaciclib in patients with brain metastases secondary to hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(20):5310-9.

330. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(11):1087-95.
331. 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.* 2000; 18:3400-8.
332. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho B, et al. CNS Response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018; JCO2018783118.
333. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 2018; 29(11):2214-22.
334. Camidge D, Kim H, Ahn M, et al. Brigatinib versus crizotinib in alk inhibitor-naïve advanced alk-positive NSCLC: Final results of phase 3 ALTA-1L trial. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(12):2091-108.
335. Solomon B, Bauer T, Ignatius Ou S, et al. Post hoc analysis of lorlatinib intracranial efficacy and safety in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer from the Phase III CROWN study. *J Clin Oncol.* 2022; 40(31):3593-602.
336. Guerrieri M, Wong K, Ryan G, et al. A randomized phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2004; 46:107-11.
337. Drilon A, Chiu C, Fan Y, et al. Long-term efficacy and safety of entrectinib in ROS1 fusion-positive NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* 2022; 3(6):100332.
338. Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol.* 2022; 33(11):1168-78.
339. Subbiah V, F Gainor J, Oxnard G, et al. Intracranial efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancers on the LIBRETTO-001 trial. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(15):4160-7.
340. Patel J, Le X, Veillon R, et al. Intracranial efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancers on the LIBRETTO-001 trial. 2021 ASCO Annual Meeting I.
341. Wolf J, Seto T, Han J, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(10):944-57.
342. McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol.* 2017; 28(3):634-41.
343. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(11):1087-95.
344. Satzger I, Degen A, Asper H, et al. Serious skintoxicity with the combination of BRAF inhibitors and radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2013; 31(13):e220-2.
345. Hendriks L, Henon C, Auclin E, et al. Outcome of patients with non-small cell lung cancer and brain metastases treated with checkpoint inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(7):1244-54.
346. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7):976-83.



Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework



QUESITO 4

Autore/i: ACT

Domanda: NovoTTF in associazione a radioterapia e chemioterapia rispetto a trattamento standard con radioterapia e temozolomide in pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi

Setting: Inpatients

Bibliografia: Stupp R, et al. JAMA. 2015;314(23):2535-2543; Stupp R, et al. JAMA. 2017;318(23):2306-2316; Taphoorn MJB, et al. JAMA Oncol. 2018;4(4):495-504.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	NovoTTF in associazione a radioterapia e chemioterapia	Trattamento standard con radioterapia e temozolomide	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Sopravvivenza globale (follow-up: mediana 44 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product limit estimate)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ^a	nessuno	466 partecipanti	229 partecipanti	HR 0.63 (0.53 a 0.76) [Sopravvivenza globale] ^b	13 meno per 100 (da 20 meno a 7 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
							-	90.0%		13 meno per 100 (da 20 meno a 7 meno)		

Sopravvivenza libera da progressione (follow-up: mediana 40 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product limit estimate)

1	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante ^a	nessuno	466 partecipanti	229 partecipanti	HR 0.63 (0.52 a 0.76) [Sopravvivenza libera da progressione] ^d	10 meno per 100 (da 16 meno a 5 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	95.0%		10 meno per 100 (da 16 meno a 5 meno)		

Stato di Salute Generale / Qualità di Vita (EORTC QLQ-C30 GHS/QOL) a 12 mesi (valutato con: MMRM; Scala da: 0 a 100)

1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^f	nessuno	466 ^g	229 ^g	-	MD 2 punti maggiore (4.8 inferiore a 8.8 maggiore) ^j	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO

Funzione Cognitiva (EORTC QLQ-C30 CF) a 12 mesi (valutato con: MMRM; Scala da: 0 a 100)

1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^f	nessuno	446 ⁱ	229 ^k	-	MD 1.4 punti inferiore (8.96 inferiore a 6.16 maggiore)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO

Trombocitopenia di grado 3-4 secondo CTC-AE 3.0 (valutato con: incidenza cumulativa)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^l	nessuno	39/466 (8.4%)	11/229 (4.8%)	RR 1.74 (0.91 a 3.34) ^l	5 più per 100 (da 0 meno a 7 più) ^m	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO

Reazione cutanea di grado 3 secondo CTC-AE v.3.0 (valutato con: incidenza cumulativa)

1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^{a,n}	nessuno	9/466 (1.9%)	1/229 (0.4%)	RR 4.42 (0.56 a 34.70)	2 più per 100 (da 1 meno a 3 più) ^m	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio.

Spiegazioni

- a. IC95% dell'effetto assoluto, seppure ampio, tuttavia compatibile con una interpretazione univoca dal punto di vista clinico.
- b. target HR: 0.76.
- c. serio rischio di detection bias per un disegno di studio open-label.
- d. target HR: 0.78.
- e. serio rischio di performance bias per un disegno di studio open-label.
- f. IC95% dell'effetto assoluto compatibile con una interpretazione univoca dal punto di vista clinico (MID: 10 punti).
- g. media: 69.8 punti (ES 1.9).
- h. media: 67.8 punti (ES 2.9).
- i. calcolo effettuato con RevMan 5.4.
- j. media: 76.2 (ES 1.8).
- k. media: 77.6 (ES 2.7).
- l. LC95% compatibili con differenti interpretazioni cliniche.
- m. calcolo effettuato in base a Miettinen O & Nurminen M. Statistics in Medicine 1985;4: 213-226.
- n. bassa incidenza cumulativa dell'evento in esame.

DOMANDA 4

Dovrebbe NovoTTF in associazione a radioterapia e chemioterapia vs trattamento standard con radioterapia e temozolomide essere utilizzato per pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi

POPULATION:	Pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi
INTERVENTION:	NovoTTF in associazione a radioterapia e chemioterapia
COMPARISON:	Trattamento standard con radioterapia e temozolomide
MAIN OUTCOMES:	Sopravvivenza globale; Sopravvivenza libera da progressione; Stato di Salute Generale / Qualità di Vita (EORTC QLQ-C30 GHS/QOL) a 12 mesi; Funzione Cognitiva (EORTC QLQ-C30 CF) a 12 mesi; Trombocitopenia di grado 3-4 secondo CTC-AE 3.0; Reazione cutanea di grado 3 secondo CTC-AE v.3.0
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	Popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem																					
Is the problem a priority?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA			CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																	
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know																					
Desirable effects																					
How substantial are the desirable anticipated effects?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA			CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																	
☐ Trivial ☐ Small ☒ Moderate ☐ Large ☐ Varies ☐ Don't know	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio. Nello studio di Stupp et al. sono stati arruolati 695 pazienti affetti da glioblastoma libero da progressione dopo trattamento chemioradiante concomitante con temozolomide. Di questi 446 sono stati randomizzati a ricevere una tumor-treating fields therapy e 229 a terapia con sola temozolomide di mantenimento. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con trattamento standard con radioterapia e temozolomide</th> <th>Rischio con NovoTTF in associazione a radioterapia e chemioterapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sopravvivenza globale valutata con: Kaplan-Meier product limit estimate follow up: mediana 44 mesi</td> <td>Alta 90 per 100</td> <td>77 per 100 (70 a 83)</td> <td>HR 0.63 (0.53 a 0.76) [Sopravvivenza globale]^a</td> <td>695 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ Alta^b</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con trattamento standard con radioterapia e temozolomide	Rischio con NovoTTF in associazione a radioterapia e chemioterapia	Sopravvivenza globale valutata con: Kaplan-Meier product limit estimate follow up: mediana 44 mesi	Alta 90 per 100	77 per 100 (70 a 83)	HR 0.63 (0.53 a 0.76) [Sopravvivenza globale] ^a	695 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b			
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)		Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)					Commenti										
	Rischio con trattamento standard con radioterapia e temozolomide	Rischio con NovoTTF in associazione a radioterapia e chemioterapia																			
Sopravvivenza globale valutata con: Kaplan-Meier product limit estimate follow up: mediana 44 mesi	Alta 90 per 100	77 per 100 (70 a 83)	HR 0.63 (0.53 a 0.76) [Sopravvivenza globale] ^a	695 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b																

Sopravvivenza libera da progressione valutata con: Kaplan-Meier product limit estimate follow up: mediana 40 mesi	Alta		HR 0.63 (0.52 a 0.76) [Sopravvivenza libera da progressione] ^c	695 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^{b,d}	
	95 per 100	85 per 100 (79 a 90)				
Stato di Salute Generale / Qualità di Vita (EORTC QLQ-C30 GHS/QOL) a 12 mesi valutato con: MMRM Scala da: 0 a 100	La media Stato di Salute Generale / Qualità di Vita (EORTC QLQ-C30 GHS/QOL) a 12 mesi era 0 punti	MD 2 punti maggiore (4.8 inferiore a 8.8 maggiore) ^e	- ^e	695 (1 RCT) ^{f,g}	⊕⊕⊕○ Moderata ^{h,i}	
Funzione Cognitiva (EORTC QLQ-C30 CF) a 12 mesi valutata con: MMRM Scala da: 0 a 100	La media funzione Cognitiva (EORTC QLQ-C30 CF) a 12 mesi era 0 punti	MD 1.4 punti inferiore (8.96 inferiore a 6.16 maggiore)	-	675 (1 RCT) ^{j,k}	⊕⊕⊕○ Moderata ^{h,i}	

- a. target HR: 0.76
- b. IC95% dell'effetto assoluto, seppure ampio, tuttavia compatibile con una interpretazione univoca dal punto di vista clinico
- c. target HR: 0.78
- d. serio rischio di detection bias per un disegno di studio open-label
- e. calcolo effettuato con RevMan 5.4
- f. media: 67.8 punti (ES 2.9)
- g. media: 69.8 punti (ES 1.9)
- h. IC95% dell'effetto assoluto compatibile con una interpretazione univoca dal punto di vista clinico (MID: 10 punti)
- i. serio rischio di performance bias per un disegno di studio open-label
- j. media: 77.6 (ES 2.7)
- k. media: 76.2 (ES 1.8)

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																							
○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio. Nello studio di Stupp et al. sono stati arruolati 695 pazienti affetti da glioblastoma libero da progressione dopo trattamento chemioradiante concomitante con temozolomide. Di questi 446 sono stati randomizzati a ricevere una tumor-treating fields therapy e 229 a terapia con sola temozolomide di mantenimento.																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr> <tr> <th>Rischio con trattamento standard con radioterapia e temozolomide</th><th>Rischio con NovoTTF in associazione a radioterapia e chemioterapia</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trombocitopenia di grado 3-4 secondo CTC-AE 3.0 valutato con: incidenza cumulativa</td><td> Popolazione in studio 5 per 100 </td><td> 8 per 100 (4 a 16) </td><td> RR 1.74 (0.91 a 3.34)^a </td><td>695 (1 RCT)</td><td>⊕⊕⊕○ Moderata^b</td><td></td></tr> <tr> <td>Reazione cutanea di grado 3 secondo CTC-AE v.3.0 valutato con: incidenza cumulativa</td><td> Popolazione in studio 0 per 100 </td><td> 2 per 100 (0 a 15) </td><td> RR 4.42 (0.56 a 34.70) </td><td>695 (1 RCT)</td><td>⊕⊕⊕○ Moderata^{c,d,e}</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con trattamento standard con radioterapia e temozolomide	Rischio con NovoTTF in associazione a radioterapia e chemioterapia	Trombocitopenia di grado 3-4 secondo CTC-AE 3.0 valutato con: incidenza cumulativa	Popolazione in studio 5 per 100	8 per 100 (4 a 16)	RR 1.74 (0.91 a 3.34) ^a	695 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b		Reazione cutanea di grado 3 secondo CTC-AE v.3.0 valutato con: incidenza cumulativa	Popolazione in studio 0 per 100	2 per 100 (0 a 15)	RR 4.42 (0.56 a 34.70)	695 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^{c,d,e}						
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																			
	Rischio con trattamento standard con radioterapia e temozolomide	Rischio con NovoTTF in associazione a radioterapia e chemioterapia																											
Trombocitopenia di grado 3-4 secondo CTC-AE 3.0 valutato con: incidenza cumulativa	Popolazione in studio 5 per 100	8 per 100 (4 a 16)	RR 1.74 (0.91 a 3.34) ^a	695 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b																								
Reazione cutanea di grado 3 secondo CTC-AE v.3.0 valutato con: incidenza cumulativa	Popolazione in studio 0 per 100	2 per 100 (0 a 15)	RR 4.42 (0.56 a 34.70)	695 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^{c,d,e}																								

	a. calcolo effettuato con RevMan 5.4 b. LC95% compatibili con differenti interpretazioni cliniche c. IC95% dell'effetto assoluto, seppure ampio, tuttavia compatibile con una interpretazione univoca dal punto di vista clinico d. bassa incidenza cumulativa dell'evento in esame e. serio rischio di performance bias per un disegno di studio open-label	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	La certezza delle prove è stata giudicata complessivamente moderata per rischio di distorsione.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata.	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	L'impatto sulla equità è risultato "probabilmente ridotto" per le possibili differenti politiche economiche nelle varie regioni/ASL e quindi una differente accettabilità a rimborsare il trattamento a livello nazionale.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio. Nello studio di Kinzel et al. 10 pazienti con nuova diagnosi o recidiva di glioblastoma in Germania sono stati monitorati prospetticamente durante il primo mese in cui hanno assistito al passaggio dell'utilizzo dell'Optune system di prima generazione con quello di seconda generazione. Come risultato si è assistito a un incremento assoluto di compliance del 10% in 4 pazienti e 5 pazienti hanno invece mantenuto la stessa	La scelta "Probabilmente no" è dovuta soprattutto all'attuale complessità burocratica nella procedura di richiesta da parte dei clinici, della ASL e alla differenza nella rimborsabilità tra le ASL nell'intero territorio nazionale.

	compliance. Questa è invece diminuita in 1 paziente, molto probabilmente attribuita a un declino dello stato di salute. In media, i pazienti hanno riportato che il nuovo device è più facile da usare, e più leggero.	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☒ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Pesano sulla scelta “probabilmente no” l’iter burocratico, la mancata rimborsabilità a livello del SSN, il costo del trattamento.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

	GIUDIZI						
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○

CONCLUSIONI

Recommendation

L'utilizzo del NovoTTF nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

Justification

Sebbene venga riconosciuto al trattamento un moderato effetto desiderabile a fronte di limitati effetti indesiderati, e la certezza globale delle prove sia risultata moderata, l'attuale assenza di rimborsabilità del trattamento a carico del SSN ha avuto un impatto significativo sul risultato finale della raccomandazione. Infatti, la mancanza di rimborsabilità del trattamento da parte del SSN comporta un iter burocratico impegnativo per i clinici e le ASL, ed una disparità nella rimborsabilità del trattamento nei diversi territori nazionali.

QUESITO 7

Author(s): IM, MC

Date: 2012-09-20

Question 7: Should standard treatment + BCNU (gliadel wafer) vs standard treatment be used for malignant glioma ?^{1,2}

Settings: multicenter, 38 centers 14 countries EU prevalent

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

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

1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹⁰	no serious imprecision	none	-	-	_ ¹²	-	⊕⊕⊕⊐ MODERATE	CRITICAL
Intracranial hypertension (follow-up 12-30 months)												
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹⁰	no serious imprecision	none	11/120 (9.2%)	2/120 (1.7%)	RR 5.41 (2.54 to 11.57) ¹³	7 more per 100 (from 3 more to 18 more)	⊕⊕⊕⊐ MODERATE	CRITICAL
CSF leak (follow-up 12-30 months)												
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹⁰	no serious imprecision	none	6/120 (5%)	1/120 (0.83%)	RR 6.02 (2.06 to 17.55)	4 more per 100 (from 1 more to 14 more)	⊕⊕⊕⊐ MODERATE	CRITICAL

¹ Standard treatment was a limited-field radiation.

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

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

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

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

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

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

⁸ Clinical examination performed by the clinicians. No assessors blinding.

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

¹⁰ Presence of a low numbers of non-GBM.

¹¹ Number of deterioration at 1 year after initial surgery.

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

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

DOMANDA 7

Dovrebbe l'impianto di Gliadel vs trattamento standard essere utilizzato per pazienti con lesione cerebrale radiologicamente compatibile con glioblastoma

POPOLAZIONE:	Pazienti con lesione cerebrale radiologicamente compatibile con glioblastoma
INTERVENTO:	L'impianto di Gliadel
CONFRONTO:	Trattamento standard
ESITI PRINCIPALI:	Overall survival; Time to progression; Karnofsky Performance Status decline; Neuroperformance deterioration; Intracranial hypertension; CSF leak
SETTING:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia ☐ Non so		
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Irrilevanti ☐ Piccoli ☐ Moderati ☐ Grandi ☐ Variano ☐ Non so	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio.	

Nello studio di Westphal et al. sono stati arruolati 240 pazienti affetti da glioma maligno. Di questi 120 sono stati randomizzati a BCNU wafers + limited-field radiation e 120 pazienti a wafer placebo esteticamente identico + limited-field radiation.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con trattamento standard	Rischio con l'impianto di Gliadel				
Overall survival follow up: intervallo 12 mesi a 30 mesi	Popolazione in studio		HR 0.76 (0.55 a 1.05)	207 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BAS-SA ^{a,b,c}	L'impianto di Gliadel potrebbe non avere effetto sulla sopravvivenza globale.
	83 per 100	74 per 100 (62 a 85)				
Time to progression - non riportato ^d	-	-	-	-	-	

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

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

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

Although the authors stated, in the method section, they would have measured time to progression, in the results section they reported poor results for Progression-free survival. The two measures are quite different.

However, we report part of the text: "Progression-free survival was similar in both treatment groups (5.9 months) (P = 0.90, stratified log-rank statistic)"

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio.

Nello studio di Westphal et al. sono stati arruolati 240 pazienti affetti da glioma maligno. Di questi 120 sono stati randomizzati a sia BCNU wafers + limited-field radiation e 120 a wafer placebo esteticamente identico + limited-field radiation.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con trattamento standard	Rischio con l'impianto di Gliadel				
Karnofsky Performance Status decline valutato con: vedi nota follow up: intervallo 12 mesi a 30 mesi ^a	Popolazione in studio		HR 0.74 (0.55 a 1.00)	240 (1 RCT) ^b	⊕⊕○○ BASSA ^{c,d,e}	L'impianto di Gliadel potrebbe avere da un piccolo effetto a nessun effetto sul declino del PS valutato con Karnofsky
	61 per 100 ^b	50 per 100 (40 a 61) ^b				
Neuroperformance deterioration	Popolazione in studio		non stimabile ^f	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{c,d}	
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)				
Intracranial hypertension follow up: intervallo 12 mesi a 30 mesi	Popolazione in studio		RR 5.41 (2.54 a 11.57)	240 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,d}	L'impianto di Gliadel sembra aumentare il rischio di ipertensione endocranica
	2 per 100	9 per 100 (4 a 19)				
	Popolazione in studio					

	CSF leak follow up: intervallo 12 mesi a 30 mesi 1 per 100 5 per 100 (2 a 15) RR 6.02 (2.06 a 17.55) 240 (1 RCT) ⊕⊕⊕○ MODERA-TA^{c,d} L'impianto di Gliadel sembra aumentare il rischio di perdita di CSF	
A decline in the KPS score was defined as a KPS <60 for 2 consecutive assessments during the short-term follow-up period (study days 7–30) or for any 1 assessment during the long-term follow-up period (study months 1–12). Number of deterioration at 1 year after initial surgery Presence of a low numbers of non-GBM Randomization was done within each center and not centrally. Randomization should have had problems because those unfavorable prognostic factors (male and older patients), thought to be related to intervention, are more frequent in the placebo group Clinical examination performed by the clinicians. No assessors blinding In the ITT population, the difference between the BCNU wafer-treated group and the placebo wafer-treated group was statistically significant (P < 0.05, stratified log-rank statistic) for all but one. The exception was visual status (P = 0.09)		
Certezza delle prove		
Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La certezza delle prove è stata giudicata complessivamente molto bassa per ampio rischio di distorsione e imprecisione.	
Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna evidenza trovata.	
Bilancio degli effetti		

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	L'impianto di Gliadel potrebbe non avere effetto sulla sopravvivenza globale. L'impianto di Gliadel potrebbe avere da un piccolo effetto a nessun effetto sul declino del PS valutato con Karnofsky. L'impianto di Gliadel sembra aumentare il rischio di ipertensione endocranica e perdita di CSF.	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza trovata.	
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza trovata.	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

☐ No ☐ Probabilmente no ☒ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Nessuna evidenza trovata.	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
☒	☐	☐	☐

CONCLUSIONI

Raccomandazione

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

QUESITO 14

Author(s): IM MC

Date: 2012-09-25

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

Settings: Advanced disease

Bibliography: Brada_J clin Oncol 28:4601-4608_2010

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

1	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	60	77	-	MD 5.2 lower (10 to 0.4 lower) ⁷	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Toxicity (follow-up median 14 months; assessed with: nausea, vomiting, neuropathy motor/sensory, rash, Hb, PLT, wbc tox, neutropenia, alt,ast ⁸)												
0	No evidence available											CRITICAL

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

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

3 Secondary outcome in the secondary analysis (the comparison between different schedule of TMZ -> TMZ 21 vs TMZ 5 was the secondary analysis in this paper with sample size dictated by the primary comparison -> PCV vs combined TMZ schedules.

4 95% CI around the best estimate of effect includes both no effect and appreciable harm.

5 The study was not powered for this secondary comparison. The authors should have adjusted the sample size for this comparison. .

6 Low response rate at 12 and 24 weeks.

7 Results referred to 24 month assessment. Authors stated that "no clear differences were seen at 12 weeks".

⁸ Toxicity (grade 3 or 4) experienced only during the first 12 weeks of treatment was compared. No statistically significant difference has been found. The most common side effects were motor neuropathy -> 14.5% (TMZ-5) and 13.6% (TMZ-21) and platelets decreasing ->15,% (TMZ-5) and 10% (TMZ-21).

DOMANDA 14

Dovrebbe Temozolomide 100 mg/mq vs Temozolomide 200 mg/mq essere utilizzato per in pazienti con glioblastoma recidivato

POPOLAZIONE:	Pazienti con glioblastoma recidivato
INTERVENTO:	Temozolomide 100 mg/mq
CONFRONTO:	Temozolomide 200 mg/mq
ESITI PRINCIPALI:	Overall survival; Progression-free survival; Quality of life; Toxicity
SETTING:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

	<table><tr><td>Quality of life valutato con: EORTC C30 3.0 brain tumor module at baseline-12 and 24 weeks; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values follow up: mediana 14 mesi</td><td>La media qualità di life era 0</td><td>0 (0 a 0)</td><td>-</td><td>137 (1 RCT)</td><td>⊕⊕⊕○ MODERATA^d</td><td></td></tr></table> Secondary outcome in the secondary analysis (the comparison between different schedule of TMZ -> TMZ 21 vs TMZ 5 was the secondary analysis in this paper with sample size dictated by the primary comparison -> PCV vs combined TMZ schedules 95% CI around the best estimate of effect includes both no effect and appreciable harm The study was not powered for this secondary comparison. The authors should have adjusted the sample size for this comparison 6 Low response rate at 12 and 24 weeks.	Quality of life valutato con: EORTC C30 3.0 brain tumor module at baseline-12 and 24 weeks; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values follow up: mediana 14 mesi	La media qualità di life era 0	0 (0 a 0)	-	137 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^d		
Quality of life valutato con: EORTC C30 3.0 brain tumor module at baseline-12 and 24 weeks; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values follow up: mediana 14 mesi	La media qualità di life era 0	0 (0 a 0)	-	137 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^d				

Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Grandi Moderati Piccoli Irrilevanti Variano Non so	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio. Lo studio di Brada et al. ha arruolato 223 pazienti affetti da recidiva di glioblastoma. Di questi 112 sono stati randomizzati a ricevere Temozolomide con schedula di 5 giorni e 111 Temozolomide con schedula di 21 giorni. <table><tr><th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr><tr><th>Rischio con Temozolomide 200mg/mq</th><th>Rischio con Temozolomide 100mg/mq</th></tr><tr><td>Toxicity - non riportato^a</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td></td></tr></table> Toxicity (grade 3 or 4) experienced only during the first 12 weeks of treatment was compared. No statistically significant difference has been found. The most common side effects were motor neuropathy -> 14.5% (TMZ-5) and 13.6% (TMZ-21) and platelets decreasing -> 15% (TMZ-5) and 10% (TMZ-21).	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con Temozolomide 200mg/mq	Rischio con Temozolomide 100mg/mq	Toxicity - non riportato ^a	-	-	-	-	-		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con Temozolomide 200mg/mq	Rischio con Temozolomide 100mg/mq																
Toxicity - non riportato ^a	-	-	-	-	-													
Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?																		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
Molto bassa Bassa Moderata Alta Nessuno studio incluso	Complessivamente la certezza delle prove è stata giudicata bassa per rischio di distorsione e imprecisione.																	

Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
- o Importante incertezza o variabilità - o Possibile importante incertezza o variabilità - o Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante - o Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna evidenza trovata.	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
• È in favore del confronto - o Probabilmente è in favore del confronto - o Non è in favore né dell'intervento né del confronto - o Probabilmente è in favore dell'intervento - o È in favore dell'intervento - o Varia - o Non lo so	La somministrazione di Temozolomide con schedula diversa potrebbe non avere effetto sulla sopravvivenza. La somministrazione di Temozolomide con schedula diversa potrebbe peggiorare la progression-free survival.	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
- o Riduce l'equità - o Probabilmente riduce l'equità - o Probabilmente nessun impatto - o Probabilmente migliora l'equità - o Migliora l'equità - o Varia	Nessuna evidenza trovata.	

☐ Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Nessuna evidenza trovata.	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

GIUDIZI							
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ●	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

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

QUESITO 39

QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

POPOLAZIONE:

Pazienti con rtumore avanzato o metastatico

INTERVENTO:

Cure palliative precoci integrate a trattamenti precoci

Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare, obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nella fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

	Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020. In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditati da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educative e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.
CONFRONTO:	Solo practice model
ESITI PRINCIPALI:	Quality of life; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life
SETTING:	Outpatients/inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	Nessuno dichiarato

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non so	E' prioritario diffondere su tutto il territorio nazionale un approccio integrato tra trattamenti antitumorali e cure palliative precoci, al fine di migliorare i sintomi, garantire il controllo del dolore, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicosociale, e assicurare la migliore qualità della vita, a tutti i pazienti.	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology				
	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	- ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}	
	Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	- ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}	
	Overall Survival (OS)	Study population		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}	
		35 per 100	35 per 100 (28 to 43)				
	Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	

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

○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● Non so		Eventuali effetti indesiderati dell'applicazione del modello integrato non sono stati al momento investigati negli studi presenti in letteratura e pertanto non possono essere valutati ma andranno monitorati. Basandosi sull'esperienza personale il gruppo ritiene che il controllo dei sintomi costituisca un elemento fondamentale per migliorare la qualità della vita dei pazienti e va pertanto perseguito, inoltre ove già applicato; tale modello ha ricevuto consensi positivi da parte dei pazienti.
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di stime affette da richi di bias e eterogeneità.	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità		Mantenere la migliore qualità della vita è l'obiettivo principale per il paziente in fase avanzata di malattia: Il panel pertanto ritiene che gli outcomes critici votati dal gruppo sono perfettamente in linea con l'obiettivo principale dei pazienti:
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ E' a favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ E' a favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so	Al momento le prove disponibili supportano una precoce integrazione delle cure palliative con le terapie oncologiche in pazienti con tumore del polmone non microcitoma, e tumori del tratto gastrointestinale. La mancata evidenza del vantaggio del modello integrato in alcuni studi randomizzati che hanno incluso altre patologie oncologiche, può essere dovuta a: 1. limiti metodologici degli studi stessi; 2. timing scelto per valutare la differenza in qol nei due bracci (troppo precoce); 3. disegno statistico; 4. uso di scale diverse per la valutazione della qol ed intensità dei sintomi; 5. disomogeneità della popolazione studiata con tipi diversi di tumori, disponibilità di trattamenti attivi, e storie naturali molto variabili; 6. competenze degli oncologi nel controllo dei sintomi (buon controllo dei sintomi ottenuto nei bracci di controllo "solo practice model").	
Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ● Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Nessuna prova trovata	Si può ipotizzare nel breve termine, siano necessari investimenti per implementare la disponibilità dei servizi di cure palliative in prossimità ed integrazione con le u.o.c. di oncologia e radioterapia e per la formazione del personale, la revisione dei percorsi organizzativi-assistenziali, e l'attivazione di ambulatori dedicati. Nel medio e lungo termine si può tuttavia prevedere che l'attivazione sistematica delle cure palliative precoci e simultanee, possa ridurre il numero di accessi in ps, i ricoveri ospedalieri e la loro durata, i trattamenti oncologici a fine vita, aumentando l'accesso precoce alle cure palliative domiciliari e agli hospice, e di conseguenza riducendo i costi sia dell'assistenza, che della spesa farmaceutica. Negli ospedali di piccole dimensioni probabilmente il modello "embedded" può risultare applicabile con più difficoltà sia per l'allocazione delle risorse che degli spazi dedicati al team interdisciplinare di cure palliative.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		Al momento non ci sono studi che abbiano valutato questo specifico aspetto. Sulla base dell'esperienza consolidata delle cure palliative in fase terminale di malattia, è noto che i costi delle cure palliative sono inferiori rispetto all'ospedalizzazione del paziente e che il modello integrato garantisce una continuità assistenziale al paziente oncologico. di conseguenza dovrebbe ridurre i costi dell'assistenza dei pazienti in fase avanzata-metastatica. Anche dal punto di vista organizzativo il modello integrato, accreditato da esmo, una volta attivato, dovrebbe risultare anche economicamente vantaggioso.

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ E' a favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ E' a favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	La valutazione costo-efficacia del modello proposto richiede studi ad hoc (in corso).	I vantaggi a lungo termine per i pazienti e l'organizzazione superano i costi diretti iniziali richiesti per attivare il modello di integrazione

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumenta l'equità ● Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata	L'attivazione su tutto il territorio nazionale di ambulatori dedicati (in cui si realizzi l'integrazione tra le cure palliative precoci e terapie oncologiche), renderà omogeneo ed accessibile a tutti un servizio attualmente disponibile solo in alcuni centri. Esiste oggi infatti una disparità nelle varie regioni italiane. benché l'Italia detenga il maggior numero di centri accreditati esmo (42), la maggior parte di questi è concentrata al centro-nord. L'equità dell'offerta di cure palliative precoci e simultanee sarà raggiunta quando su tutto il territorio nazionale sarà attuato il modello integrato.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	Nessuna prova trovata	Dalle singole esperienze si evince una buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di servizio. L'ambulatorio integrato consente di sostenere ed aiutare il paziente nelle scelte terapeutiche e nella programmazione del percorso di cura, verificare e rafforzare la consapevolezza dello stato di malattia, accompagnare il paziente e la famiglia nell'accettazione della fase avanzata, consente inoltre una gestione flessibile del malato e dei suoi bisogni, con appropriati obiettivi in ogni singola situazione attraverso la valutazione, pianificazione, coordinamento, monitoraggio, selezione delle opzioni di cura e dei servizi. Le cure palliative precoci hanno inoltre dimostrato un impatto positivo anche sui caregivers, migliorando la qualità della vita, diminuendo i sintomi depressivi e consentendo un mantenimento della loro vitalità e funzionalità sociale. E' indispensabile la disponibilità degli oncologi e dei radioterapisti a condividere il percorso di

		cura con il team di cure palliative, e a farsi promotori della attuazione del modello integrato.
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	Nessuna prova trovata	L'attuazione di un ambulatorio integrato e' indispensabile per condividere il percorso di cura e le scelte decisionali integrato tra oncologo e team di cure palliative. Nella pratica clinica l'invio alle cure palliative è spesso ancora limitato alla fase terminale della malattia. e' auspicabile che si mettano in atto tutte le risorse per attivare il team di cure palliative in prossimità dei servizi di oncologia o radio-terapia per permettere l'attivazione degli ambulatori integrati. E' altrettanto importante che l'oncologo medico, in assenza della disponibilità di un team di cure palliative in prossimità dell'u.o. di oncologia, continui in proprio, o tramite consulenze esterne, ad assicurare al paziente un adeguato controllo dei sintomi, del dolore, e di tutti gli altri aspetti che garantiscono la migliore QOL.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			

GIUDIZI							
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●

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

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

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

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

Giustificazioni

Studi randomizzati hanno dimostrato il vantaggio sui parametri della qualità della vita dei pazienti in fase metastatica, di un approccio di cure palliative precoci e simultanee (concomitanti alle terapie oncologiche attive), specie nei pazienti con tumore del polmone non microcitoma (nsclc) e in pazienti con tumore del tratto gastrointestinale.

Sulla base di questi studi, le linee guida internazionali (in particolare asco, esmo, nccn, e documento aiom-sicp), raccomandano una valutazione precoce del paziente in fase metastatica, in trattamento oncologico attivo, da parte di un team di cure palliative, sebbene al momento la letteratura non ne confermi il vantaggio per tutti i tipi di tumore.

Considerazioni su sottogruppi

E' necessario promuovere la diffusione del modello integrato ed i conseguenti percorsi e ambulatori condivisi, al fine di garantire a tutti i pazienti oncologici in fase metastatica, su tutto il territorio nazionale la migliore qualità della vita.

Considerazione sull'implementazione

Rimane da definire quando avviare il paziente alle cure palliative precoci. secondo il documento aiom-sicp, l'avvio del paziente deve considerare soprattutto l'attesa di vita (in particola è importante chiedersi: "saresti sorpreso se il paziente morisse entro 12 mesi?", se la domanda è no, questo è da solo un motivo valido per considerare il paziente candidabile alle cure palliative precoci e simultanee) il p.s., la presenza e intensità di sintomi, problemi psicologici o sociali, le prospettive di trattamento, età, presenza o meno di caregiver (consensus document of the italian association of medical oncology and the Italian society of palliative care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, august 29 doi:101177/0300891618792478).

Compito delle cure palliative precoci è infatti: 1) controllo dei sintomi, del dolore, di problemi nutrizionali; 2) discutere delle prospettive di cura e del realistico beneficio atteso; 3) affrontare il tema della prognosi; 4) costruire una relazione con il paziente ed i familiari per la presa in carico nel fine vita; 5) valutare i desideri di fine vita; 6) coordinare altri eventuali figure che intervengono nel percorso di cura; 7) indirizzare il paziente, ove necessario, ad altri servizi (es. nucleo di cure palliative territoriali).

Monitoraggio e valutazioni

AIOM si impegna a monitorare l'implementazione e diffusione del modello integrato attraverso la verifica dell'accREDITamento dei centri di oncologia al programma esmo, ed il riaccREDITamento dei centri già accREDITati.

L'efficacia del modello integrato, una volta diffuso a livello nazionale, potrà essere valutata attraverso survey ad hoc, e questionari da distribuire ai pazienti per valutarne anche l'indice di gradimento e di soddisfazione rispetto ai bisogni.

Priorità per la ricerca

E' auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici che implementino le prove scientifiche al momento ancora molto scarse in questo settore.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



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

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((((("Brain Neoplasms/epidemiology"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR ('Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Brain Cancer'[Title/Abstract] OR 'Brain Cancers'[Title/Abstract] OR 'Brain Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Brain'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Brain'[Title/Abstract] OR 'Malignant Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Malignant Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Recurrent Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Recurrent Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Malignant Primary Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Primary Malignant Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Malignant Primary Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Primary Malignant Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Brain Benign Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Benign Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Benign Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Benign Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR Glioblastomas[Title/Abstract] OR glioblastoma[Title/Abstract] OR GBM[Title/Abstract] OR 'Grade IV Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade IV Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Glioblastoma Multiforme'[Title/Abstract] OR 'Giant Cell Glioblastoma'[Title/Abstract] OR 'Giant Cell Glioblastomas'[Title/Abstract])) AND (('Neurosurgical Procedures/methods"[Mesh]) OR ('Neurosurgical Procedure'[Title/Abstract] OR 'Neurologic Surgical Procedure'[Title/Abstract] OR 'Neurologic Surgical Procedures'[Title/Abstract])) OR (('tumor size'[Title/Abstract] OR 'extent of resection') [Title/Abstract] AND (surgery[Title/Abstract] OR survival[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

Records: 1085

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'brain tumor'/exp/mj OR 'glioblastoma'/exp/mj
 #2 'brain neoplasm' OR 'brain tumors' OR 'brain tumor' OR 'brain cancer' OR 'brain cancers' OR 'brain malignant neoplasm' OR 'brain malignant neoplasms' OR 'cancer of brain' OR 'cancer of the brain' OR 'malignant brain neoplasm' OR 'malignant brain neoplasms' OR 'intracranial neoplasm' OR 'intracranial neoplasms' OR 'recurrent brain tumor' OR 'recurrent brain tumors' OR 'malignant primary brain tumors' OR 'primary malignant brain tumors' OR 'malignant primary brain neoplasms' OR 'primary malignant brain neoplasms' OR 'brain benign neoplasm' OR 'brain benign neoplasms' OR 'benign brain neoplasm' OR 'benign brain neoplasms' OR 'primary brain tumor' OR 'primary brain tumors' OR 'primary brain neoplasm' OR 'primary brain neoplasms' OR glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'neurosurgery'/exp/mj
 #5 'neurosurgical procedure' OR 'neurologic surgical procedure' OR 'neurologic surgical procedures':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 #3 AND #6
 #8 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 187

Selezionati 6 records

Q2: Nei pazienti con meno di 70 anni alla radioterapia (60 Gy/30 frazioni) dovrebbe essere associato un trattamento con temozolomide concomitante (75 mg/m²/die) ed adiuvante (150-200 mg/m² per 5 giorni, ogni 28)?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((("Brain Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/radiotherapy"[Mesh])) OR ("Glioblastoma/drug therapy"[Mesh] OR "Glioblastoma/radiotherapy"[Mesh])) OR ('Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Brain Cancer'[Title/Abstract] OR 'Brain Cancers'[Title/Abstract] OR 'Brain Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Brain'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Brain'[Title/Abstract] OR 'Malignant Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Malignant Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Recurrent Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Recurrent Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Malignant Primary Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Primary Malignant Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Malignant Primary Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Primary Malignant Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Brain Benign Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Benign Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Benign Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Benign Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR Glioblastomas[Title/Abstract] OR glioblastoma[Title/Abstract] OR GBM[Title/Abstract] OR 'Grade IV Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade IV Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Glioblastoma Multiforme'[Title/Abstract] OR 'Giant Cell Glioblastoma'[Title/Abstract] OR 'Giant Cell Glioblastomas'[Title/Abstract])) AND (((("Radiotherapy"[Mesh] OR (Radiotherapies[Title/Abstract] OR 'Radiation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Radiation Therapies'[Title/Abstract] OR 'Radiation Treatment'[Title/Abstract] OR 'Radiation Treatments'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiotherapies'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiation Therapies'[Title/Abstract] AND "Temozolomide"[Mesh] OR Methazolastone[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract] OR 'Temozolomide Hexyl Ester'[Title/Abstract] OR 'TMZA-HE'[Title/Abstract])) AND Adult: 19+ years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, Young Adult: 19-24 years.

Records: 56

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'brain tumor'/exp/mj OR 'glioblastoma'/exp/mj
 #2 'brain neoplasm' OR 'brain tumors' OR 'brain tumor' OR 'brain cancer' OR 'brain cancers' OR 'brain malignant neoplasm' OR 'brain malignant neoplasms' OR 'cancer of brain' OR 'cancer of the brain' OR 'malignant brain neoplasm' OR 'malignant brain neoplasms' OR 'intracranial neoplasm' OR 'intracranial neoplasms' OR 'recurrent brain tumor' OR 'recurrent brain tumors' OR 'malignant primary brain tumors' OR 'primary malignant brain tumors' OR 'malignant primary brain neoplasms' OR 'primary malignant brain neoplasms' OR 'brain benign neoplasm' OR 'brain benign neoplasms' OR 'benign brain neoplasm' OR 'benign brain neoplasms' OR 'primary brain tumor' OR 'primary brain tumors' OR 'primary brain neoplasm' OR 'primary brain neoplasms' OR glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'radiotherapy'/exp/mj OR (radiotherapies OR 'radiation therapy' OR 'radiation therapies' OR 'radiation treatment' OR 'radiation treatments' OR 'targeted radiotherapies' OR 'targeted radiotherapy' OR 'targeted radiation therapy' OR 'targeted radiation therapies'):ti,ab
 #5 'temozolomide'/exp/mj OR (methazolastone OR temodal OR temodar OR 'temozolomide hexyl ester' OR 'tmza-he'):ti,ab
 #6 #4 AND #5
 #7 #3 AND #6

#8 #3 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [adult]/lim

Records: 75

Selezionati 1 record

Q3: Nel caso di pazienti con GBM con malattia in atto e responsiva ai trattamenti al termine dei 6 cicli di temozolomide adiuvante, può essere preso in considerazione un prolungamento della chemioterapia di mantenimento con temozolomide fino a 12 cicli?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ('Glioblastoma'[Mesh])) AND (((('Drug Therapy'[Mesh])) OR (('Drug Therapies'[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract] OR Pharmacotherapy[Title/Abstract] OR Pharmacotherapies[Title/Abstract])) AND (('Temozolomide'[Mesh] OR (Methazolastone[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract] OR 'Temozolomide Hexyl Ester'[Title/Abstract] OR 'TMZA-HE'[Title/Abstract])) AND (((((((('Randomized Controlled Trial' [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((('Animals'[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((('systematic review'[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR (('systematic review'[Title/Abstract]) AND review[Publication Type]))))))))

Records: 25

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'glioblastoma'/exp/mj
#2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'temozolomide'/exp/mj
#5 methazolastone OR temodal OR temodar OR 'temozolomide hexyl ester' OR 'tmza-he':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj
#8 'adjuvant chemotherapy' OR 'drug therapies' OR chemotherapy OR chemotherapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies:ti,ab
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 38

Selezionati 1 record

Q4: Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi l'utilizzo del device NovoTTF potrebbe essere applicato nella pratica clinica?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((((("Electric Stimulation Therapy/instrumentation"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy/methods"[Mesh])) OR (NovoTTF[Title/Abstract] OR 'NovoTTF-100A System'[Title/Abstract] OR 'NovoTTF Therapy'[Title/Abstract] OR 'Tumor-Treating Fields (TTF)'[Title/Abstract] OR ('NovoTTF-100' [Title/Abstract] AND device)[Title/Abstract])) OR ("Tumor Treating Fields"[Title/Abstract])) AND

((((((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ('Glioblastoma'[Mesh]))))) AND (((('Randomized Controlled Trial'[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 50

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'glioblastoma'/exp/mj

#2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 tumor treating field generator'/exp/mj

#5 novotf OR 'novotf-100a system' OR 'novotf therapy' OR 'tumor-treating fields (ttf)' OR 'novotf-100 device':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Records: 170

Selezionati 1+2 nuovi record

Q5: Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi e metilazione del gene MGMT la combinazione di lomustina e temozolomide può essere associata a radioterapia?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ('Glioblastoma'[Mesh])))) AND (((('Temozolomide/administration and dosage'[Mesh]) OR (Methazolastone OR Temodal OR Temodar OR 'Temozolomide Hexyl Ester' OR 'TMZA-HE')) AND ((lomustine[Title/Abstract]) OR (('Lomustine/administration and dosage'[Mesh]) OR (Cecenu OR CeeNU OR Belustine OR CCNU))))

Records: 57

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'glioblastoma'/exp/mj

#2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'temozolomide'/exp/mj

#5 methazolastone OR temodal OR temodar OR 'temozolomide hexyl ester' OR 'tmza-he':ti,ab

#6 #4 OR #5

#5 'lomustine'/exp/mj

#6 'lomustine' OR cecenu OR ceenu OR belustine OR ccnu:ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 #3 AND #6 AND #7

Records: 66

Selezionati 1 record

Q6: Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi è indicata la valutazione dello stato di metilazione del gene MGMT?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ("Glioblastoma"[Mesh])))) AND ((("O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase"[Mesh] AND "O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase/genetics"[Mesh]) OR ('methylated MGMT'[Title/Abstract] OR 'MGMT Gene'[Title/Abstract] OR MGMT[Title/Abstract]))

Records: 763

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'glioblastoma'/exp/mj
#2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'methylated dna protein cysteine methyltransferase'/exp/mj
#5 (mgmt NEAR/4 (methylated OR gene)):ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6

Records: 556

Selezionati 1 record

Q7: Nei pazienti con lesione cerebrale radiologicamente compatibile con glioblastoma di nuova diagnosi è raccomandabile l'impianto di Gliadel?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((glioblastomas or glioblastoma or gbm or 'grade iv astrocytoma' or 'grade iv astrocytomas' or 'glioblastoma multiforme' or 'giant cell glioblastoma' or 'giant cell glioblastomas') or ("glioblastoma"[mesh])))) and ((("antineoplastic agents, alkylating/administration and dosage"[mesh]) or ('gliadel wafers implantation'[title/abstract] or 'wafers gliadel'[title/abstract] or gliadel[title/abstract]))

Records: 50

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'glioblastoma'/exp/mj
#2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'alkylating agent'/exp/mj
#5 'gliadel wafer implantation' OR 'wafer gliadel' OR gliadel:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 77

Selezionati 1 record

Q8: Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi bevazicumab può essere associato a radioterapia e temozolomide?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ("Glioblastoma"[Mesh])))) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (Radiotherapies[Title/Abstract] OR 'Radiation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Radiation Therapies'[Title/Abstract] OR 'Radiation Treatment'[Title/Abstract] OR 'Radiation Treatments'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiotherapies'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Targeted

Radiation Therapies'[Title/Abstract] AND "Temozolomide"[Mesh]) OR Methazolastone[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract] OR 'Temozolomide Hexyl Ester'[Title/Abstract] OR 'TMZA-HE'[Title/Abstract])) AND (((("Bevacizumab"[Mesh]) OR ("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized/therapeutic use"[Mesh])) OR (Mvasi[Title/Abstract] OR 'Bevacizumab-awwb'[Title/Abstract] OR 'Bevacizumab awwb'[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract] OR Bevacizumab[Title/Abstract])) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

Records: 18

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'glioblastoma'/exp/mj
 #2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'radiotherapy'/exp/mj OR (radiotherapies OR 'radiation therapy' OR 'radiation therapies' OR 'radiation treatment' OR 'radiation treatments' OR 'targeted radiotherapies' OR 'targeted radiotherapy' OR 'targeted radiation therapy' OR 'targeted radiation therapies'):ti,ab
 #5 'temozolomide'/exp/mj OR (methazolastone OR temodal OR temodar OR 'temozolomide hexyl ester' OR 'tmza-he'):ti,ab
 #6 'bevacizumab'/exp/mj
 #7 mvasi OR 'bevacizumab-awwb' OR 'bevacizumab awwb' OR avastin OR bevacizumab:ti,ab
 #8 #6 OR #7
 #9 #3 AND #4 AND #5 AND #8

Records: 40

Selezionati 2 records

Q9: Nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi è indicato l'uso di cilengitide in associazione a radioterapia e temozolomide?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ("Glioblastoma"[Mesh])) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (Radiotherapies[Title/Abstract] OR 'Radiation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Radiation Therapies'[Title/Abstract] OR 'Radiation Treatment'[Title/Abstract] OR 'Radiation Treatments'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiotherapies'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Targeted Radiation Therapies'[Title/Abstract] AND "Temozolomide"[Mesh]) OR Methazolastone[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract] OR 'Temozolomide Hexyl Ester'[Title/Abstract] OR 'TMZA-HE'[Title/Abstract])) AND ((("Cilengitide" [Supplementary Concept]) OR (cilengitide[Title/Abstract]))

Records: 0

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'glioblastoma'/exp/mj
 #2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'radiotherapy'/exp/mj OR (radiotherapies OR 'radiation therapy' OR 'radiation therapies' OR 'radiation treatment' OR 'radiation treatments' OR 'targeted radiotherapies' OR 'targeted radiotherapy' OR 'targeted radiation therapy' OR 'targeted radiation therapies'):ti,ab

#5 'temozolomide'/exp/mj OR (methazolastone OR temodal OR temodar OR 'temozolomide hexyl ester' OR 'tmza-he'):ti,ab
 #6 'cilengitide'/exp/mj
 #7 'cilengitide':ti,ab
 #8 OR #7
 #9 #3 AND #4 AND #5 AND #8

Records: 8

Selezionati 1 record

Q10: Nei pazienti con più di 65 anni è indicato associare alla radioterapia ipofrazionata un trattamento con temozolomide concomitante ed adiuvante?

Q11: Nei pazienti con più di 70 anni il trattamento radioterapico dovrebbe essere utilizzato come terapia post-chirurgica?

Q12: Nel paziente anziano, la radioterapia ipofrazionata può essere considerata il trattamento di scelta considerata l'eguale efficacia rispetto alla radioterapia a dose piena?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ("Glioblastoma"[Mesh])))) AND (((("Radiation Dose Hypofractionation"[Mesh]) OR "Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ('Dose Hypofractionation, Radiation'[Title/Abstract] OR 'Hypofractionation, Radiation Dose'[Title/Abstract] OR 'Radiotherapy Minibeams'[Title/Abstract] OR 'Radiotherapy Minibeam'[Title/Abstract] OR 'Radiotherapy Dose Hypofractionation'[Title/Abstract] OR 'Dose Hypofractionation, Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Hypofractionation, Radiotherapy Dose'[Title/Abstract] OR 'Hypofractionations, Radiotherapy Dose'[Title/Abstract] OR 'Hypofractionated Dose, Radiation'[Title/Abstract] OR 'Radiation Hypofractionated Dose'[Title/Abstract])) OR (('abbreviated course'[Title/Abstract] OR 'shorter course'[Title/Abstract] OR 'short-course')[Title/Abstract] AND (RT OT 'radiation therapy'[Title/Abstract] OR radiation)[Title/Abstract])) AND (((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (('elderly population'[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]))))))))

Records: 80

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'glioblastoma'/exp/mj
 #2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'hypofractionated radiotherapy'/exp/mj
 #5 ('abbreviated course' OR 'shorter course' OR ('short-course' NEAR/5 rt)) AND ot AND 'radiation therapy' OR radiation:ti,ab
 #6 'dose hypofractionation, radiation' OR 'hypofractionation, radiation dose' OR 'radiotherapy minibeams' OR 'radiotherapy minibeam' OR 'radiotherapy dose hypofractionation' OR 'dose hypofractionation, radiotherapy' OR 'hypofractionation, radiotherapy dose' OR 'hypofra
 #7 #4 OR #5 OR #6
 #8 #3 AND #7

Records: 149

Selezionati 3 records

Q13: Nei pazienti con recidiva di glioblastoma e buone condizioni cliniche (ECOG PS 0-1 o KPS ≥ 80) il regorafenib può rappresentare un'opzione terapeutica?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ("Glioblastoma"[Mesh])))) AND (recurrent[Title/Abstract])) AND (((("Pyridines"[Mesh]) OR "regorafenib" [Supplementary Concept]) OR (regorafenib[Title/Abstract])) OR (Stivarga[Title/Abstract]))

Records: 46

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 (glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas') NEAR/5 recurrent
#2 ('regorafenib'/exp/mj) OR 'regorafenib' OR stivarga:ti,ab

#3 #1 AND #2

Records: 11

Selezionati 1 records

Q14: Nei pazienti affetti da glioblastoma recidivato è raccomandabile l'impiego di temozolomide (TMZ) con schedule di somministrazione differenti da quella standard (150-200 mg/m², per 5 giorni ogni 28 giorni)?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ("Glioblastoma"[Mesh])) AND (((("Drug Therapy"[Mesh]) OR ("Drug Therapies"[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract] OR Pharmacotherapy[Title/Abstract] OR Pharmacotherapies[Title/Abstract])) AND ((("Temozolomide"[Mesh]) OR (Methazolastone[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract] OR 'Temozolomide Hexyl Ester'[Title/Abstract] OR 'TMZA-HE'[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

Records: 62

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'glioblastoma'/exp/mj

#2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'temozolomide'/exp/mj

#5 methazolastone OR temodal OR temodar OR 'temozolomide hexyl ester' OR 'tmza-he':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj

#8 'adjuvant chemotherapy' OR 'drug therapies' OR chemotherapy OR chemotherapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 43

Selezionati 1 record**Q15: Nei pazienti con glioblastoma alla recidiva bevacizumab può essere associato a lomustina?****MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)**

((((((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ('Glioblastoma'[Mesh])))) OR ('Recurrent Malignant Gliomas'[Title/Abstract] OR 'recurrent glioma'[Title/Abstract] OR 'recurrent gliomas'[Title/Abstract])) AND (((('Bevacizumab'[Mesh]) OR ('Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage'[Mesh] OR 'Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects'[Mesh] OR 'Antibodies, Monoclonal, Humanized/therapeutic use'[Mesh])) OR (Mvasi[Title/Abstract] OR 'Bevacizumab-awwb'[Title/Abstract] OR 'Bevacizumab awwb'[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract] OR Bevacizumab[Title/Abstract])))) AND ((lomustine[Title/Abstract]) OR (('Lomustine/administration and dosage'[Mesh]) OR (Cecenu OR CeeNU OR Belustine OR CCNU))))

Records: 9**Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)**

#1 'glioblastoma'/exp/mj
 #2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'bevacizumab'/exp/mj
 #5 mvasi OR 'bevacizumab-awwb' OR 'bevacizumab awwb' OR avastin OR bevacizumab:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'lomustine'/exp/mj
 #8 'lomustine' OR cecenu OR ceenu OR belustine OR ccnu:ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9

Records: 31**Selezionati 1 record****Q16: Nei pazienti con recidiva di glioblastoma il reintervento chirurgico è suscettibile di impiego?****MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)**

((((((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ('Glioblastoma'[Mesh])))) OR ('Recurrent Malignant Gliomas'[Title/Abstract] OR 'recurrent glioma'[Title/Abstract] OR 'recurrent gliomas'[Title/Abstract])) AND (('Reoperation'[Mesh]) OR ('Surgical Revision'[Title/Abstract] OR 'Revision Surgery'[Title/Abstract] OR 'Revision Surgeries'[Title/Abstract] OR 'Repeat Surgery'[Title/Abstract] OR reintervention[Title/Abstract] OR 'Joint Revision'[Title/Abstract]))

Records: 174**Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)**

#1 'glioblastoma'/exp/mj
 #2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'surgical revision' OR 'revision surgery' OR 'revision surgeries' OR 'repeat surgery' OR 'joint revision' OR reintervention:ti,ab
 #5 'reintervention'/exp/mj
 #6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Records: 120**Selezionati 1 record****Q17: Il device NovoTTF potrebbe essere utilizzato in pazienti con recidiva di glioblastoma?****MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)**

(((((((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ('Glioblastoma'[Mesh]))))))) AND (recurrent[Title/Abstract])) AND ((Optune™[Title/Abstract] OR "NovoTTF-100A System"[Title/Abstract] OR "NovoTTF-100A device"[Title/Abstract] OR "NovoTTF-100"[Title/Abstract] OR "Tumor Treating Fields (TTFields)"[Title/Abstract] OR "TTFields"[Title/Abstract] OR "Tumor-treating fields (TTFields)"[Title/Abstract]) OR ("Electric Stimulation Therapy/instrumentation"[Mesh]))

Records: 34**Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)**

#1 (glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas') NEAR/5 recurrent
#2 optune™ OR 'novottf-100a system' OR 'novottf-100a device' OR 'novottf-100' OR 'tumor treating fields (ttfields)' OR 'ttfields' OR 'tumor-treating fields (ttfields)':ti,ab
#3 #1 AND #2

Records: 64**Selezionati 1 record****Q18: Nei pazienti con astrocitoma anaplastico senza codelezione di 1p19q di nuova diagnosi, temozolomide può essere utilizzato come trattamento sequenziale dopo radioterapia?****MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)**

((("Astrocytoma"[Mesh]) OR ((Astrocytomas[Title/Abstract] OR Astroglioma[Title/Abstract] OR Astroglomas[Title/Abstract] OR 'Astrocytic Glioma'[Title/Abstract] OR 'Astrocytic Gliomas'[Title/Abstract] OR 'Grade I Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade I Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Grade II Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade II Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Protoplasmic Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Protoplasmic Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Subependymal Giant Cell Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Pilocytic Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Pilocytic Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Childhood Cerebral Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Cerebral Astrocytoma, Childhood'[Title/Abstract] OR 'Childhood Cerebral Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Fibrillary Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Fibrillary Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Gemistocytic Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'GemistocyticAstrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Juvenile Pilocytic Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Juvenile Pilocytic Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligoastrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligoastrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Grade III Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade III Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Cerebral Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Cerebral Astrocytomas'[Title/Abstract]) OR ('Anaplastic Glioma'[Title/Abstract])))) AND (((("Temozolomide"[Mesh]) OR (Methazolastone[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract] OR 'Temozolomide Hexyl Ester'[Title/Abstract] OR 'TMZA-HE'[Title/Abstract])))) AND (Adjuvant[Title/Abstract]))

Records: 49**Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)**

#1 'astrocytoma'/exp/mj

#2 astrocytomas OR astroglioma OR astrogliomas OR 'astrocytic glioma' OR 'astrocytic gliomas' OR 'grade i astrocytoma' OR 'grade i astrocytomas' OR 'grade ii astrocytoma' OR 'grade ii astrocytomas' OR 'protoplasmic astrocytoma' OR 'protoplasmic astrocytomas' OR 'subependymal giant cell astrocytoma' OR 'pilocytic astrocytoma' OR 'pilocytic astrocytomas' OR 'childhood cerebral astrocytoma' OR 'cerebral astrocytoma, childhood' OR 'childhood cerebral astrocytomas' OR 'fibrillary astrocytoma' OR 'fibrillary astrocytomas' OR 'gemistocytic astrocytoma' OR 'gemistocytica astrocytomas' OR 'intracranial astrocytoma' OR 'intracranial astrocytomas' OR 'juvenile pilocytic astrocytoma' OR 'juvenile pilocytic astrocytomas' OR 'mixed oligoastrocytoma' OR 'mixed oligoastrocytomas' OR 'anaplastic astrocytoma' OR 'anaplastic astrocytomas' OR 'grade iii astrocytoma' OR 'grade iii astrocytomas' OR 'cerebral astrocytoma' OR 'cerebral astrocytomas':ti,ab

#3 (methazolastone OR temodal OR temodar OR temozolomide) NEAR/5 adjuvant

#4 (#1 OR #2) AND #3

Records: 111

Selezionati 1 record

Q19: Nei pazienti affetti da tumori oligodendrogliali anaplastici la chemioterapia adiuvante con PCV dopo chirurgia e radioterapia potrebbe essere utilizzata?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((("Oligodendroglioma"[Mesh]) OR (Oligodendrogliomas[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma-Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma-Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma-Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma-Ependymomas'[Title/Abstract] OR 'Adult Oligodendroglioma'[Title/Abstract] OR 'Adult Oligodendrogliomas'[Title/Abstract] OR 'Childhood Oligodendroglioma'[Title/Abstract] OR 'Childhood Oligodendrogliomas'[Title/Abstract] OR 'Well-Differentiated Oligodendrogliomas'[Title/Abstract] OR 'Well-Differentiated Oligodendroglioma'[Title/Abstract] OR 'Well Differentiated Oligodendroglioma'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Oligodendroglioma'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Oligodendrogliomas'[Title/Abstract] OR Oligodendroblastoma[Title/Abstract] OR Oligodendroblastomas[Title/Abstract])) AND (('Chemotherapy, Adjuvant'[Mesh]) OR ('chemotherapy adjuvant'[Title/Abstract] OR 'adjuvant chemotherapy'[Title/Abstract]))

Records: 13

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'oligodendroglioma'/exp/mj

#2 oligodendrogliomas OR 'mixed oligodendroglioma-astrocytoma' OR 'mixed oligodendroglioma astrocytoma' OR 'mixed oligodendroglioma-astrocytomas' OR 'mixed oligodendroglioma-ependymoma' OR 'mixed oligodendroglioma ependymoma' OR 'mixed oligodendroglioma-ependymomas' OR 'adult oligodendroglioma' OR 'adult oligodendrogliomas' OR 'childhood oligodendroglioma' OR 'childhood oligodendrogliomas' OR 'well-differentiated oligodendrogliomas' OR 'well-differentiated oligodendroglioma' OR 'well differentiated oligodendroglioma' OR 'anaplastic oligodendroglioma' OR 'anaplastic oligodendrogliomas' OR oligodendroblastoma OR oligodendroblastomas:ti,ab

#3 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj

#4 chemotherapy NEAR/2 adjuvant

#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

Records: 36

Selezionati 1 record

Q20: Nei pazienti con glioma diffuso a basso grado in presenza di fattori di rischio clinici la radioterapia adiuvante dopo chirurgia potrebbe essere utilizzata?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((("Oligodendroglioma"[Mesh]) OR (Oligodendrogliomas[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma-Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma-Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma-Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligodendroglioma-Ependymomas'[Title/Abstract] OR 'Adult Oligodendroglioma'[Title/Abstract] OR 'Adult Oligodendrogliomas'[Title/Abstract] OR 'Childhood Oligodendroglioma'[Title/Abstract] OR 'Childhood Oligodendrogliomas'[Title/Abstract] OR 'Well-Differentiated Oligodendrogliomas'[Title/Abstract] OR 'Well-Differentiated Oligodendroglioma'[Title/Abstract] OR 'Well Differentiated Oligodendroglioma'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Oligodendroglioma'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Oligodendrogliomas'[Title/Abstract] OR Oligodendroblastoma[Title/Abstract] OR Oligodendroblastomas[Title/Abstract])) OR (('Astrocytoma'[Mesh]) OR ((Astrocytomas[Title/Abstract] OR Astroglioma[Title/Abstract] OR Astrogliomas[Title/Abstract] OR 'Astrocytic Glioma'[Title/Abstract] OR 'Astrocytic Gliomas'[Title/Abstract] OR 'Grade I Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade I Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Grade II Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade II Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Protoplasmic Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Protoplasmic Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Subependymal Giant Cell Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Pilocytic Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Pilocytic Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Childhood Cerebral Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Cerebral Astrocytoma, Childhood'[Title/Abstract] OR 'Childhood Cerebral Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Fibrillary Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Fibrillary Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Gemistocytic Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Gemistocytic Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Juvenile Pilocytic Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Juvenile Pilocytic Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligoastrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Mixed Oligoastrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Grade III Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade III Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Cerebral Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Cerebral Astrocytomas'[Title/Abstract]) OR ('Anaplastic Glioma'[Title/Abstract]))) AND (((('Radiotherapy, Adjuvant'[Mesh]) OR ('adjuvant radiotherapy' OR 'adjuvant radiotherapies' OR ')))

Records: 424

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'astrocytoma'/exp/mj

#2 astrocytomas OR astroglioma OR astrogliomas OR 'astrocytic glioma' OR 'astrocytic gliomas' OR 'grade i astrocytoma' OR 'grade i astrocytomas' OR 'grade ii astrocytoma' OR 'grade ii astrocytomas' OR 'protoplasmic astrocytoma' OR 'protoplasmic astrocytomas' OR 'subependymal giant cell astrocytoma' OR 'pilocytic astrocytoma' OR 'pilocytic astrocytomas' OR 'childhood cerebral astrocytoma' OR 'cerebral astrocytoma, childhood' OR 'childhood cerebral astrocytomas' OR 'fibrillary astrocytoma' OR 'fibrillary astrocytomas' OR 'gemistocytic astrocytoma' OR 'gemistocyticastrocytomas' OR 'intracranial astrocytoma' OR 'intracranial astrocytomas' OR 'juvenile pilocytic astrocytoma' OR 'juvenile pilocytic astrocytomas' OR 'mixed oligoastrocytoma' OR 'mixed oligoastrocytomas' OR 'anaplastic astrocytoma' OR 'anaplastic astrocytomas' OR 'grade iii astrocytoma' OR 'grade iii astrocytomas' OR 'cerebral astrocytoma' OR 'cerebral astrocytomas':ti,ab

#3 'oligodendroglioma'/exp/mj

#4 oligodendrogliomas OR 'mixed oligodendroglioma-astrocytoma' OR 'mixed oligodendroglioma astrocytoma' OR 'mixed oligodendroglioma-astrocytomas' OR 'mixed oligodendroglioma-ependymoma' OR 'mixed oligodendroglioma ependymoma' OR 'mixed oligodendroglioma-ependymomas' OR 'adult oligodendroglioma' OR 'adult oligodendrogliomas' OR 'childhood oligodendroglioma' OR 'childhood oligodendrogliomas' OR 'well-differentiated oligodendrogliomas' OR 'well-differentiated oligodendroglioma' OR 'well differentiated oligodendroglioma' OR 'anaplastic oligodendroglioma' OR 'anaplastic oligodendrogliomas' OR oligodendroblastoma OR oligodendroblastomas:ti,ab

#5 'adjuvant radiotherapy'/exp/mj

#6 (radiotherapy OR radiotherapies) NEAR/2 adjuvant

#7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6)

Records: 646

Selezionati 1 record

Q21: Il trattamento chemioterapico adiuvante con schema PCV può essere utilizzato dopo la radioterapia nei pazienti con glioma grado II?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((((((((((Glioblastomas OR glioblastoma OR GBM OR 'Grade IV Astrocytoma' OR 'Grade IV Astrocytomas' OR 'Glioblastoma Multiforme' OR 'Giant Cell Glioblastoma' OR 'Giant Cell Glioblastomas') OR ('Glioblastoma'[Mesh])))) OR ('Recurrent Malignant Gliomas'[Title/Abstract] OR 'recurrent glioma'[Title/Abstract] OR 'recurrent gliomas'[Title/Abstract])) OR ('Grade 2 glioma'[Title/Abstract] OR 'glioma grade 2'[Title/Abstract] OR 'grade II glioma'[Title/Abstract] OR 'glioma grade II'[Title/Abstract])) AND (((('Procarbazine'[Mesh])) OR ('Procarbazine Monohydrobromide' [Title] OR 'Procarbazine Hydrochloride'[Title] OR 'Procarbazine Monohydrochloride'[Title] OR Matulane[Title] OR Natulan[Title])) AND (('Vincristine'[Mesh]) OR ('Leurocristine'[Title/Abstract] OR 'Vincristine Sulfate'[Title/Abstract] OR cellcristin[Title/Abstract] OR Citomid[Title/Abstract] OR 'Vincristinmedac'[Title/Abstract] OR Oncovin[Title/Abstract] OR Oncovine[Title/Abstract] OR Onkocristin[Title/Abstract] OR Vincasar[Title/Abstract] OR Farmistin[Title/Abstract] OR Vincasar PFS[Title/Abstract] OR 'Vincristin Bristol'[Title/Abstract] OR Vintec[Title/Abstract] OR 'Vincrisul R'[Title/Abstract])) AND (((lomustine[Title/Abstract]) OR ('Lomustine'[Mesh]) OR (Cecenu OR CeeNU OR Belustine OR CCNU))))))

Records: 7

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'glioblastoma'/exp/mj
 #2 glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'procarbazine monohydrobromide' OR 'procarbazine hydrochloride' OR 'procarbazine monohydrochloride' OR matulane OR natulan:ti,ab
 #5 'procarbazine'/exp/mj
 #6 (leurocristine OR 'vincristine sulfate' OR cellcristin OR citomid OR 'vincristinmedac' OR oncovin OR oncovine OR onkocristin OR farmistin OR vincasar) AND pfs OR 'vincristinbristol' OR vintec OR 'vincrisul r':ti,ab
 #7 'vincristine'/exp/mj
 #8 'lomustine' OR cecenu OR ceenu OR belustine OR ccnu:ti,ab
 #9 'lomustine'/exp/mj
 #9 (#4 OR #5) AND (#6 OR #7) AND (#8 OR #9)
 #10 #3 AND #9

Records: 11

Selezionati 1 record

Q22: Nei pazienti con *gliomatosis cerebri* il trattamento con temozolomide può essere considerato il trattamento di prima scelta?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((((((('Brain Neoplasms/epidemiology'[Mesh] OR "Brain Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR ('Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Brain Cancer'[Title/Abstract] OR 'Brain Cancers'[Title/Abstract] OR 'Brain Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Brain'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Brain'[Title/Abstract] OR 'Malignant Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Malignant Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Recurrent Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Recurrent Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Malignant Primary Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Primary Malignant Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Malignant Primary Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR

'Primary Malignant Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Brain Benign Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Benign Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Benign Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Benign Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR Glioblastomas[Title/Abstract] OR glioblastoma[Title/Abstract] OR GBM[Title/Abstract] OR 'Grade IV Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade IV Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Glioblastoma Multiforme'[Title/Abstract] OR 'Giant Cell Glioblastoma'[Title/Abstract] OR 'Giant Cell Glioblastomas'[Title/Abstract] OR (gliomatosis[Title/Abstract]) AND ("Temozolomide"[Mesh]) OR Methazolastone[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract] OR 'Temozolomide Hexyl Ester'[Title/Abstract] OR 'TMZA-HE'[Title/Abstract]) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))))))

Records: 668

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'brain tumor'/exp/mj OR 'glioblastoma'/exp/mj

#2 'brain neoplasm' OR 'brain tumors' OR 'brain tumor' OR 'brain cancer' OR 'brain cancers' OR 'brain malignant neoplasm' OR 'brain malignant neoplasms' OR 'cancer of brain' OR 'cancer of the brain' OR 'malignant brain neoplasm' OR 'malignant brain neoplasms' OR 'intracranial neoplasm' OR 'intracranial neoplasms' OR 'recurrent brain tumor' OR 'recurrent brain tumors' OR 'malignant primary brain tumors' OR 'primary malignant brain tumors' OR 'malignant primary brain neoplasms' OR 'primary malignant brain neoplasms' OR 'brain benign neoplasm' OR 'brain benign neoplasms' OR 'benign brain neoplasm' OR 'benign brain neoplasms' OR 'primary brain tumor' OR 'primary brain tumors' OR 'primary brain neoplasm' OR 'primary brain neoplasms' OR glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'temozolomide'/exp/mj

#5 'temozolomide'/exp/mj OR methazolastone:ti,ab OR temodal:ti,ab OR temodar:ti,ab OR 'temozolomide hexyl ester':ti,ab OR 'tmza-he':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 470

Selezionati 1 record

Q23: I pazienti con tumore cerebrale primitivo o metastatico senza una storia di crisi epilettiche dovrebbero ricevere terapia profilattica antiepilettica?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((((((("Brain Neoplasms/epidemiology"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR ('Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Brain Cancer'[Title/Abstract] OR 'Brain Cancers'[Title/Abstract] OR 'Brain Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Brain'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Brain'[Title/Abstract] OR 'Malignant Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Malignant Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Recurrent Brain Tumor'[Title/Abstract] OR

'Recurrent Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Malignant Primary Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Primary Malignant Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Malignant Primary Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Primary Malignant Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Brain Benign Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Benign Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Benign Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Benign Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR Glioblastomas[Title/Abstract] OR glioblastoma[Title/Abstract] OR GBM[Title/Abstract] OR 'Grade IV Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade IV Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Glioblastoma Multiforme'[Title/Abstract] OR 'Giant Cell Glioblastoma'[Title/Abstract] OR 'Giant Cell Glioblastomas'[Title/Abstract])) OR (gliomatosis[Title/Abstract])) AND ((("Seizures/complications"[Mesh] OR "Seizures/prevention and control"[Mesh])) OR ('Prophylactic Antiepileptic Drugs'[Title/Abstract] OR 'Seizure Prophylaxis'[Title/Abstract] OR Seizure*[Title/Abstract])) AND (("Anticonvulsants/administration and dosage"[Mesh] OR "Anticonvulsants/therapeutic use"[Mesh]))

Records: 356

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'brain tumor'/exp/mj OR 'glioblastoma'/exp/mj

#2 'brain neoplasm' OR 'brain tumors' OR 'brain tumor' OR 'brain cancer' OR 'brain cancers' OR 'brain malignant neoplasm' OR 'brain malignant neoplasms' OR 'cancer of brain' OR 'cancer of the brain' OR 'malignant brain neoplasm' OR 'malignant brain neoplasms' OR 'intracranial neoplasm' OR 'intracranial neoplasms' OR 'recurrent brain tumor' OR 'recurrent brain tumors' OR 'malignant primary brain tumors' OR 'primary malignant brain tumors' OR 'malignant primary brain neoplasms' OR 'primary malignant brain neoplasms' OR 'brain benign neoplasm' OR 'brain benign neoplasms' OR 'benign brain neoplasm' OR 'benign brain neoplasms' OR 'primary brain tumor' OR 'primary brain tumors' OR 'primary brain neoplasm' OR 'primary brain neoplasms' OR glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma' OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'seizure'/exp/mj

#5 'prophylactic antiepileptic drugs' OR 'seizure prophylaxis' OR seizure*:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'anticonvulsive agent'/exp/mj

#8 #3 AND #6 AND #7

Records: 584

selezionati 2 records

Q24: Nei pazienti con quadro radiologico compatibile con neoplasia ependimale l'asportazione chirurgica radicale può essere considerata il trattamento di prima scelta?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((("Ependymoma"[Mesh]) OR (Ependymomas[Title/Abstract] OR 'Papillary Ependymomas'[Title/Abstract] OR 'Papillary Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Myxopapillary Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Myxopapillary Ependymomas'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Ependymomas'[Title/Abstract] OR 'Cellular Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Clear Cell Ependymoma'[Title/Abstract])) AND (((("Neurosurgical Procedures"[Mesh]) OR ('Neurosurgical Procedure'[Title/Abstract] OR 'Neurologic Surgical Procedure'[Title/Abstract] OR 'Neurologic Surgical Procedures'[Title/Abstract]))))

Records: 56

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'ependymoma'/exp/mj

#2 'ependymoma' OR ependymomas OR 'papillary ependymomas' OR 'papillary ependymoma' OR 'myxopapillary ependymoma' OR 'myxopapillary ependymomas' OR 'anaplastic ependymoma' OR 'anaplastic ependymomas' OR 'cellular ependymoma' OR 'clear cell ependymoma':ti,ab

#3 'surgery'/exp/mj

#4 'surgery' OR 'neurosurgical procedure' OR 'neurologic surgical procedure' OR 'neurologic surgical procedures':ti,ab

#5 radical NEAR/4 surgery

#6 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 13

Selezionati 1 record

Q25: Nei pazienti con neoplasia ependimale operata la radioterapia può essere considerata come trattamento postoperatorio?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((("Ependymoma"[Mesh]) OR (Ependymomas[Title/Abstract] OR 'Papillary Ependymomas'[Title/Abstract] OR 'Papillary Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Myxopapillary Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Myxopapillary Ependymomas'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Anaplastic Ependymomas'[Title/Abstract] OR 'Cellular Ependymoma'[Title/Abstract] OR 'Clear Cell Ependymoma'[Title/Abstract])) AND (((("Radiotherapy, Conformal"[Mesh]) OR ('Conformal Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Conformal Radiotherapies'[Title/Abstract] OR 'Three-Dimensional Conformal Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Three Dimensional Conformal Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Three-Dimensional Conformal Radiotherapies'[Title/Abstract] OR '3-D Conformal Radiotherapy'[Title/Abstract] OR '3-D Conformal Radiotherapies'[Title/Abstract])) OR ('Postoperative Radiotherapy'[Title/Abstract]))

Records: 13

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'ependymoma'/exp/mj

#2 'ependymoma' OR ependymomas OR 'papillary ependymomas' OR 'papillary ependymoma' OR 'myxopapillary ependymoma' OR 'myxopapillary ependymomas' OR 'anaplastic ependymoma' OR 'anaplastic ependymomas' OR 'cellular ependymoma' OR 'clear cell ependymoma':ti,ab

#3 'conformal radiotherapy' OR 'conformal radiotherapies' OR 'three-dimensional conformal radiotherapy' OR 'three dimensional conformal radiotherapy' OR 'three-dimensional conformal radiotherapies' OR '3-d conformal radiotherapy' OR '3-d conformal radiotherapies' OR 'postoperative radiotherapy':ti,ab

#4 'conformal radiotherapy'/exp/mj

#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

Records: 10

Selezionati 1 record

Q26: Nei pazienti adulti affetti da medulloblastoma a rischio standard è raccomandabile una riduzione di dose della radioterapia craniospinale (CSI) rispetto ai 36 Gy convenzionali, se questa viene associata a chemioterapia?

Q27: Nei pazienti adulti affetti da medulloblastoma a rischio standard è raccomandabile associare la chemioterapia alla radioterapia a dosi convenzionali?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((("Medulloblastoma"[Mesh]) OR (Medulloblastomas[Title/Abstract] OR Medulloblastoma[Title/Abstract])) AND ((chemotherapy[Title/Abstract] OR chemotherapies[Title/Abstract]) AND (radiotherapy[Title/Abstract] OR radiotherapies[Title/Abstract]))

Records: 124

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'medulloblastoma'/exp/mj OR medulloblastoma*:ti,ab

#2 'adjuvant radiotherapy'/exp/mj OR radiotherap*:ti,ab
 #3 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj OR chemotherap*:ti,ab
 #4 #1 AND #2 AND #3

Records: 116

Selezionati 15 (Q26: 8; Q27: 7) records

Q28: Nei pazienti con linfoma cerebrale la resezione chirurgica cerebrale deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione?

Q29: Nei pazienti con linfoma cerebrale la combinazione di alte dosi di metotrexato e citarabina associata a thiotepa e rituximab può essere considerata come il trattamento di prima linea dei pazienti con età ≤70 anni?

Q30: Nei pazienti con linfoma cerebrale la combinazione di alte dosi di metotrexato, procarbazine e vincristina, seguita da alte dosi di citarabina, può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per i pazienti >60 anni?

Q31: Nei pazienti anziani affetti da linfoma cerebrale le combinazioni di MTX (3-3,5 gm²), un agente alchilante e rituximab possono essere considerate in 1° linea di trattamento?

Q32: Nei pazienti con linfoma cerebrale la radioterapia panencefalica e il trapianto di cellule staminali autologhe sono indicati come trattamenti di consolidamento?

Q33: Nei pazienti con linfoma cerebrale la radioterapia panencefalica può essere presa in considerazione come trattamento esclusivo in pazienti con una controindicazione formale alla chemioterapia?

Q34: Nei pazienti affetti da germinomi puri localizzati del SNC è raccomandabile l'impiego della irradiazione WVI (whole ventricular irradiation) più boost RT sulla sede del primitivo, al posto della RT craniospinale (CSI)?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

(((((("Central Nervous System Neoplasms"[Mesh]) AND "Lymphoma"[Mesh]) OR ('Extranodal Lymphoma'[Title/Abstract] OR lymphoma[Title/Abstract] OR 'CNS lymphoma'[Title/Abstract] OR 'central nervous system lymphoma'[Title/Abstract])) AND (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (Immunotherapy[Title/Abstract] OR rituximab[Title/Abstract] OR methotrexate[Title/Abstract] OR procarbazine[Title/Abstract] OR lomustine[Title/Abstract] OR temozolomide[Title/Abstract] OR methotrexate[Title/Abstract] OR vincristine[Title/Abstract] OR cytarabine[Title/Abstract])))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ((("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type]))))))))

Records: 379

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'central nervous system tumor'/exp/mj OR 'central nervous system lymphoma'/exp/mj
 #2 'extranodal lymphoma' OR lymphoma OR 'cns lymphoma' OR 'central nervous system lymphoma':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'multimodality cancer therapy'/exp/mj OR 'antineoplastic agent'/exp/mj
 #5 immunotherapy OR rituximab OR procarbazine OR lomustine OR temozolomide OR methotrexate OR vincristine OR cytarabine:ti,ab
 #6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 266

Selezionati 6 records

Q35: Nei pazienti con singola lesione cerebrale e malattia sistemica controllata, la chirurgia seguita dalla radioterapia si deve raccomandare rispetto alla sola radioterapia panencefalica?

Q36: Nei pazienti sottoposti a chirurgia per metastasi cerebrale unica, il trattamento sulla sola cavità chirurgica di dimensioni <5 cm potrebbe essere preferito alla RT panencefalica?

Q37: Nei pazienti con ≤4 metastasi cerebrali, la radioterapia stereotassica si può preferire alla RT panencefalica?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Maggio 2023)

((((((((((("Brain Neoplasms/epidemiology"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR ('Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Brain Cancer'[Title/Abstract] OR 'Brain Cancers'[Title/Abstract] OR 'Brain Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Brain'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Brain'[Title/Abstract] OR 'Malignant Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Malignant Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Intracranial Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Recurrent Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Recurrent Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Malignant Primary Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Primary Malignant Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Malignant Primary Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Primary Malignant Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Brain Benign Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Brain Benign Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Benign Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Benign Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Tumor'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Tumors'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Primary Brain Neoplasms'[Title/Abstract] OR Glioblastomas[Title/Abstract] OR glioblastoma[Title/Abstract] OR GBM[Title/Abstract] OR 'Grade IV Astrocytoma'[Title/Abstract] OR 'Grade IV Astrocytomas'[Title/Abstract] OR 'Glioblastoma Multiforme'[Title/Abstract] OR 'Giant Cell Glioblastoma'[Title/Abstract] OR 'Giant Cell Glioblastomas'[Title/Abstract])))) OR (gliomatosis[Title/Abstract])) AND (('Neoplasm Metastasis'[Mesh]) OR (metastasis[Title/Abstract] OR recurrence[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract])) AND ((("Radiotherapy/administration and dosage"[Mesh] OR "Radiotherapy/therapeutic use"[Mesh] OR "Radiotherapy/therapy"[Mesh])) OR (radiotherap*[Title/Abstract])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((("systematic review"[Title] OR "meta-analysis" [Publication Type] OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR (("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type]))))))))

Records: 823

Embase (Embase.com) (2020 a Maggio 2023)

#1 'brain tumor'/exp/mj OR 'glioblastoma'/exp/mj

#2 'brain neoplasm' OR 'brain tumors' OR 'brain tumor' OR 'brain cancer' OR 'brain cancers' OR 'brain malignant neoplasm' OR 'brain malignant neoplasms' OR 'cancer of brain' OR 'cancer of the brain' OR 'malignant brain neoplasm' OR 'malignant brain neoplasms' OR 'intracranial neoplasm' OR 'intracranial neoplasms' OR 'recurrent brain tumor' OR 'recurrent brain tumors' OR 'malignant primary brain tumors' OR 'primary malignant brain tumors' OR 'malignant primary brain neoplasms' OR 'primary malignant brain neoplasms' OR 'brain benign neoplasm' OR 'brain benign neoplasms' OR 'benign brain neoplasm' OR 'benign brain neoplasms' OR 'primary brain tumor' OR 'primary brain tumors' OR 'primary brain neoplasm' OR 'primary brain neoplasms' OR glioblastomas OR glioblastoma OR gbm OR 'grade

iv astrocytoma' OR 'grade iv astrocytomas' OR 'glioblastoma multiforme' OR 'giant cell glioblastoma'
OR 'giant cell glioblastomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'brain metastasis'/exp/mj OR ('metastasis' OR metastases OR recurrence:ti,ab)

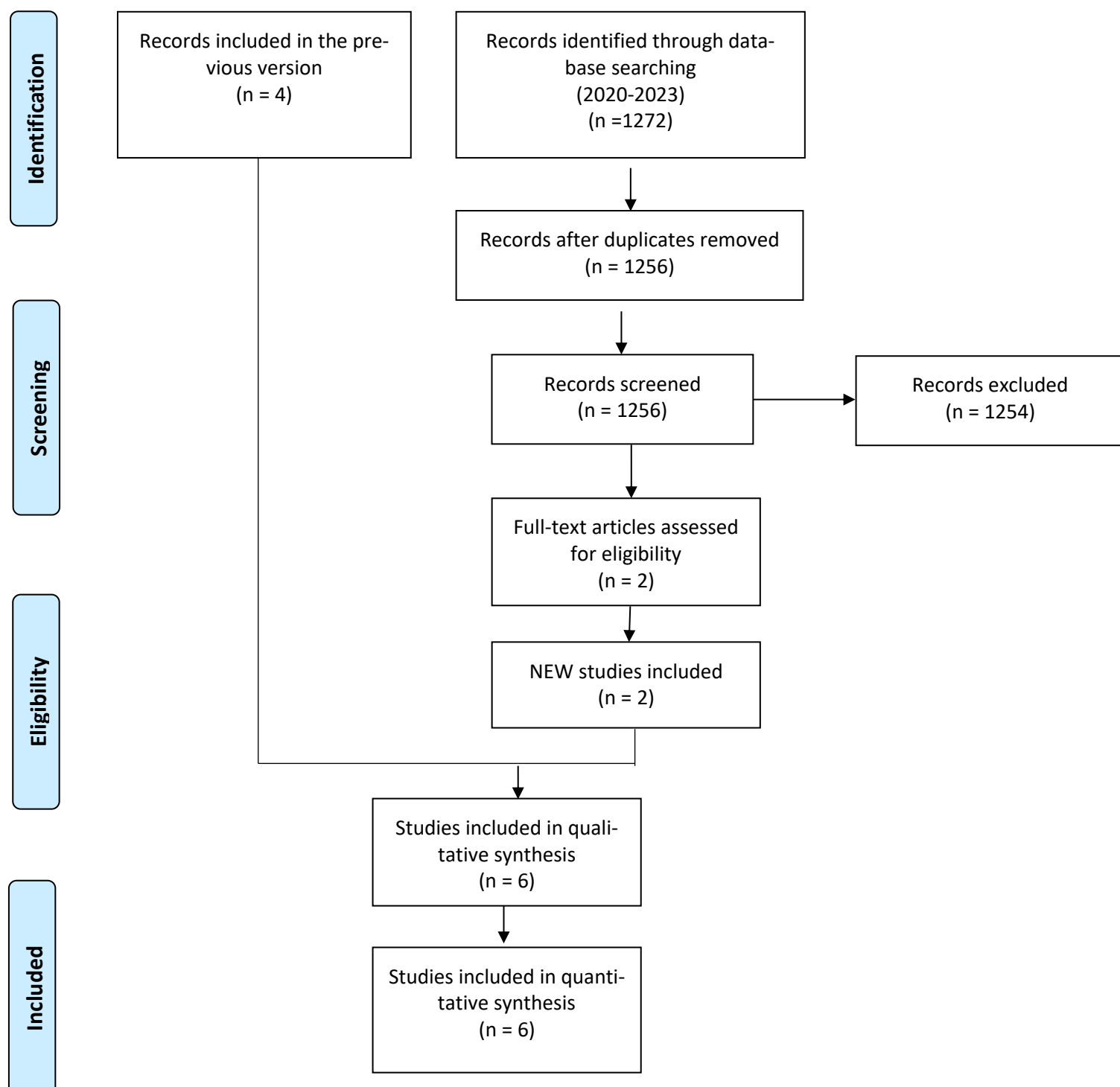
#5 #3 AND #4

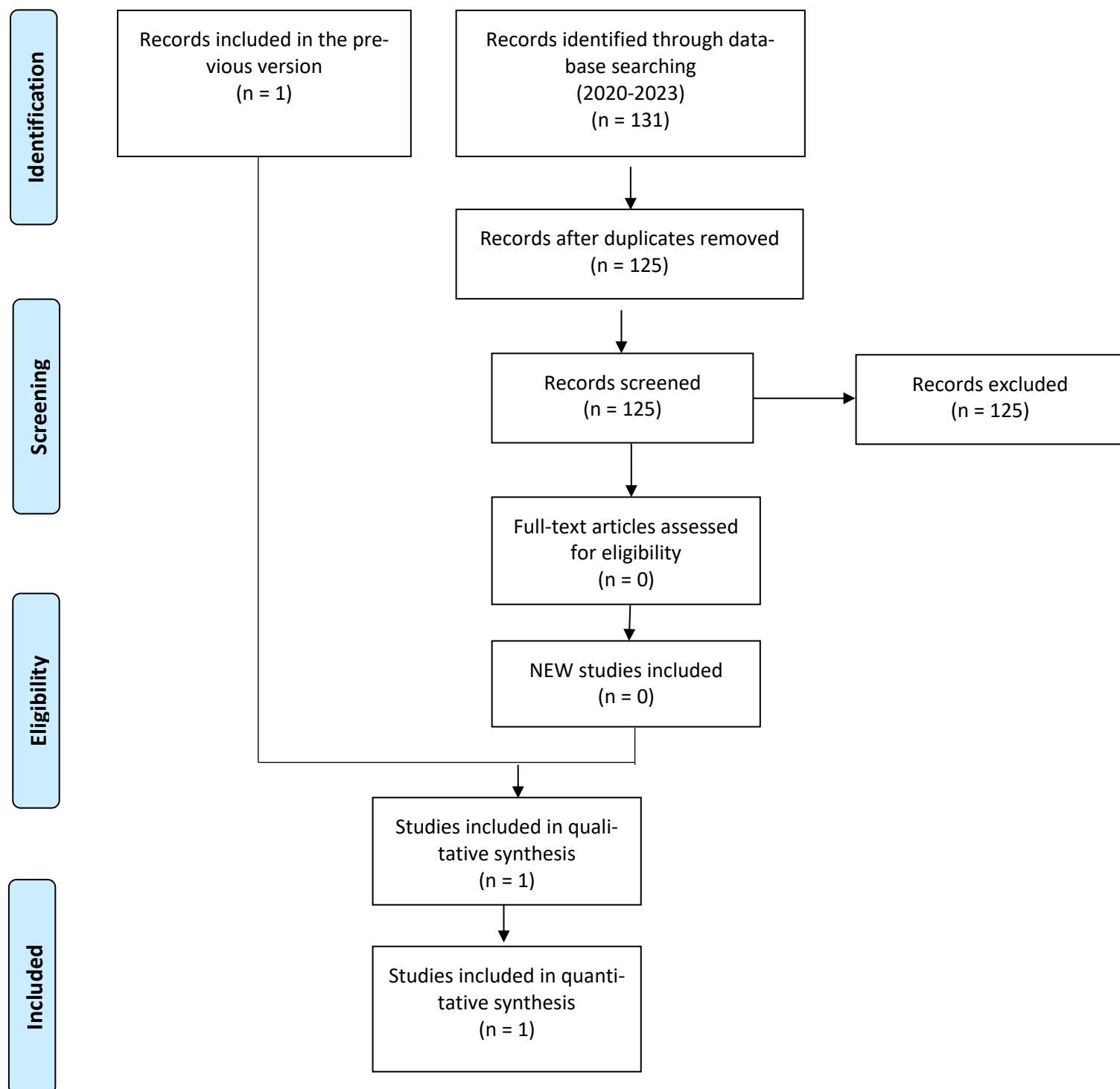
#6 'radiotherapy'/exp/mj OR ('metastasis' OR metastases OR recurrence:ti,ab)

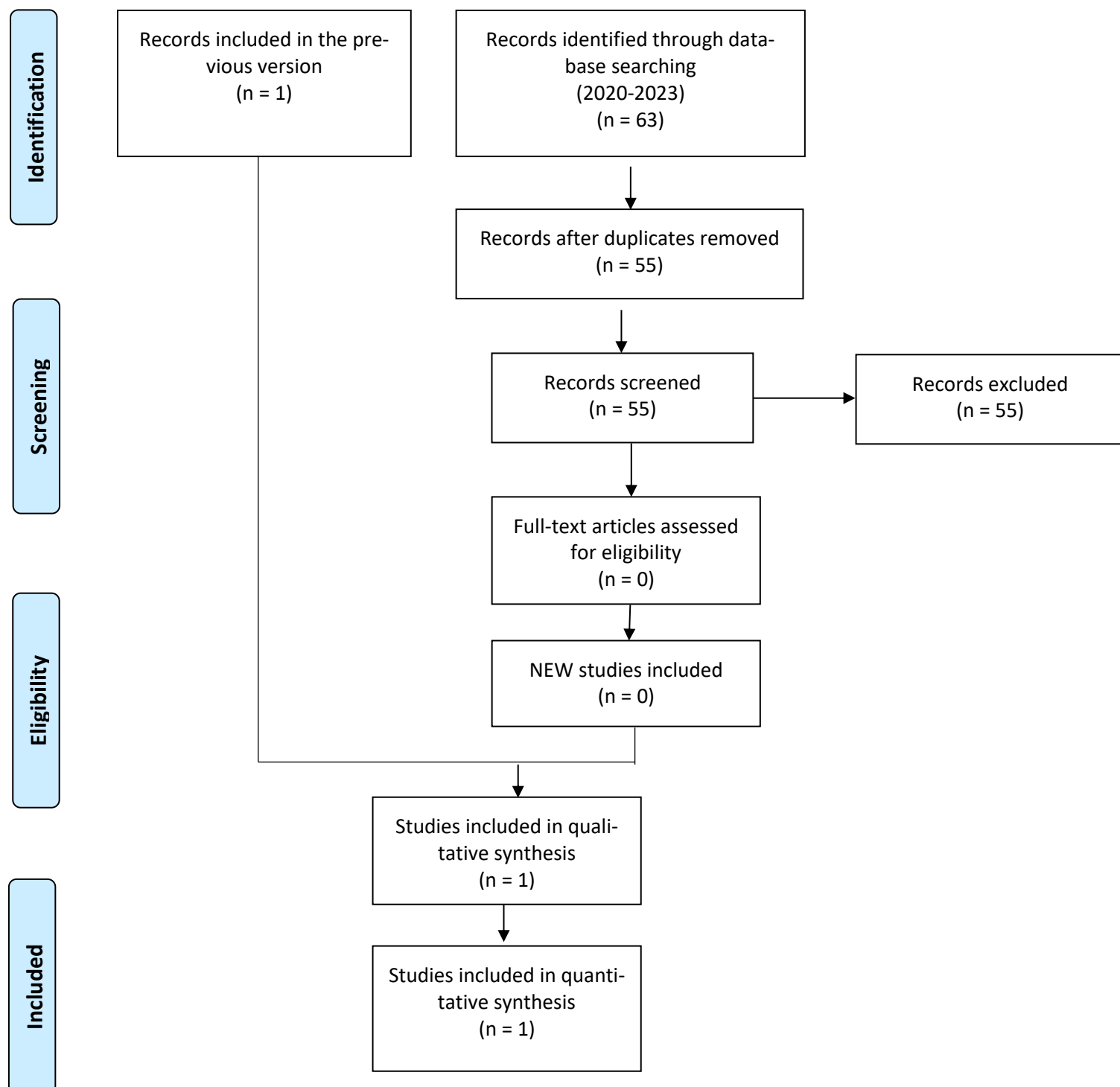
#7 #5 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [con-
trolled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

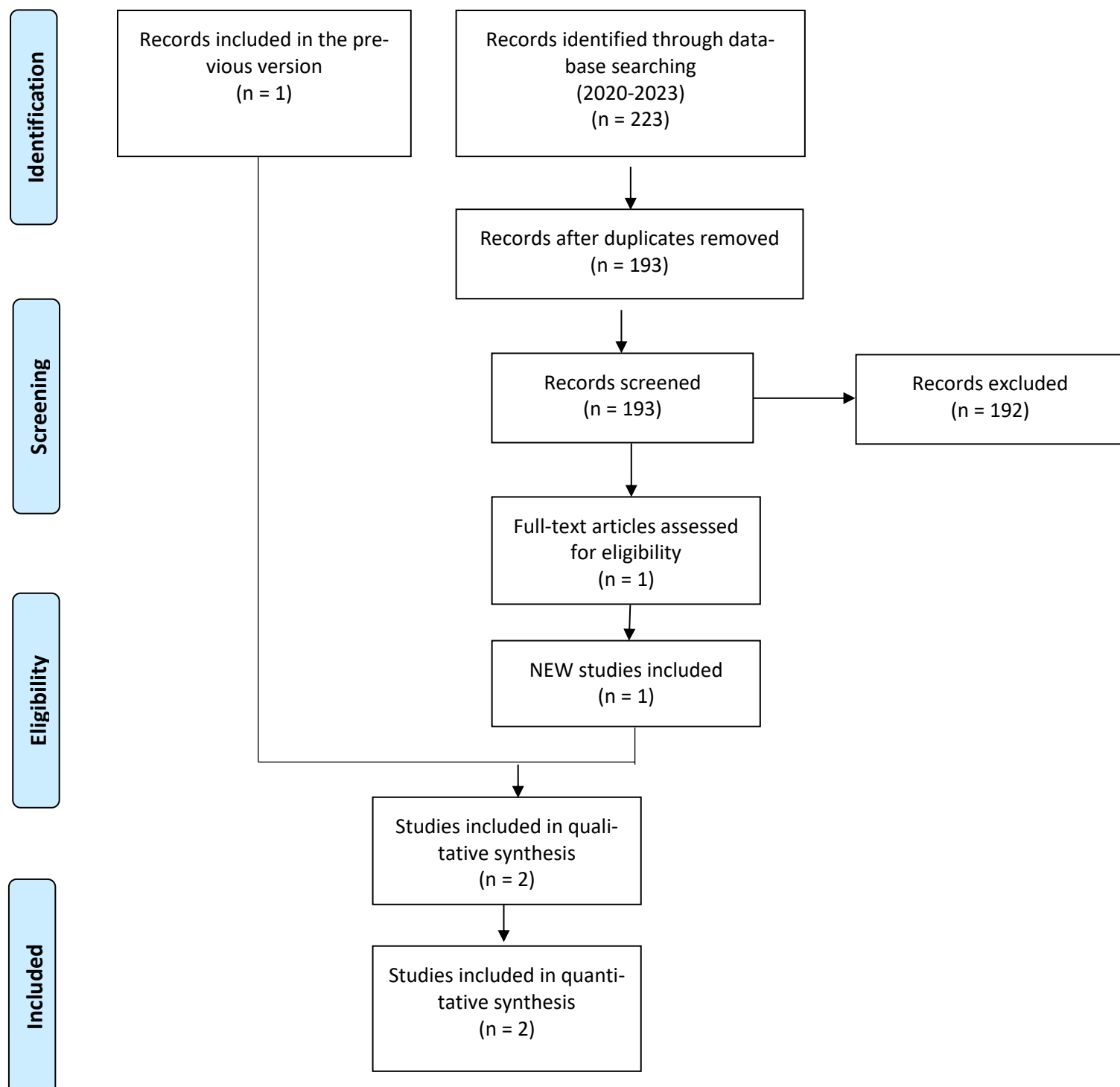
Records: 316

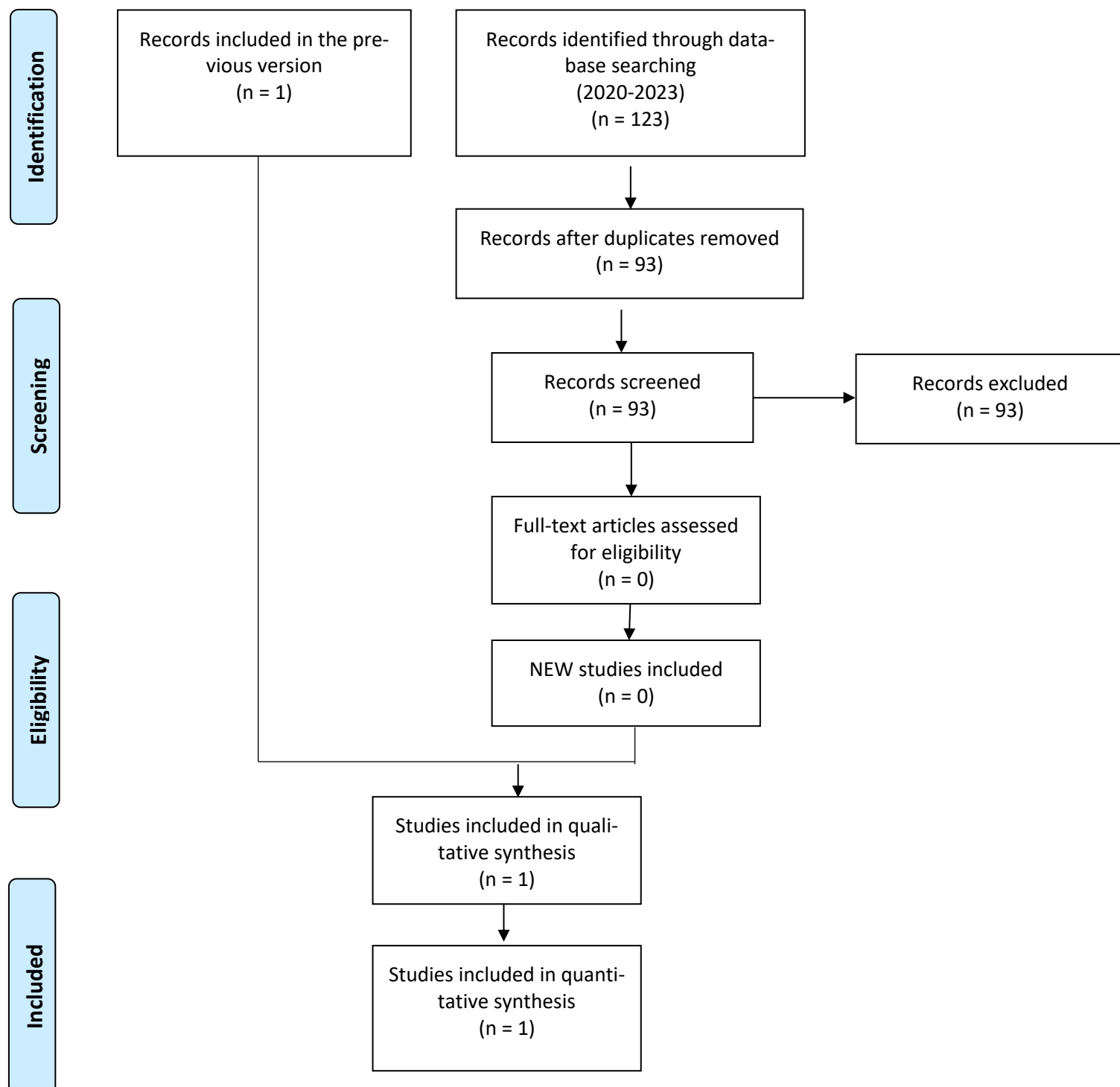
Selezionati 4 records

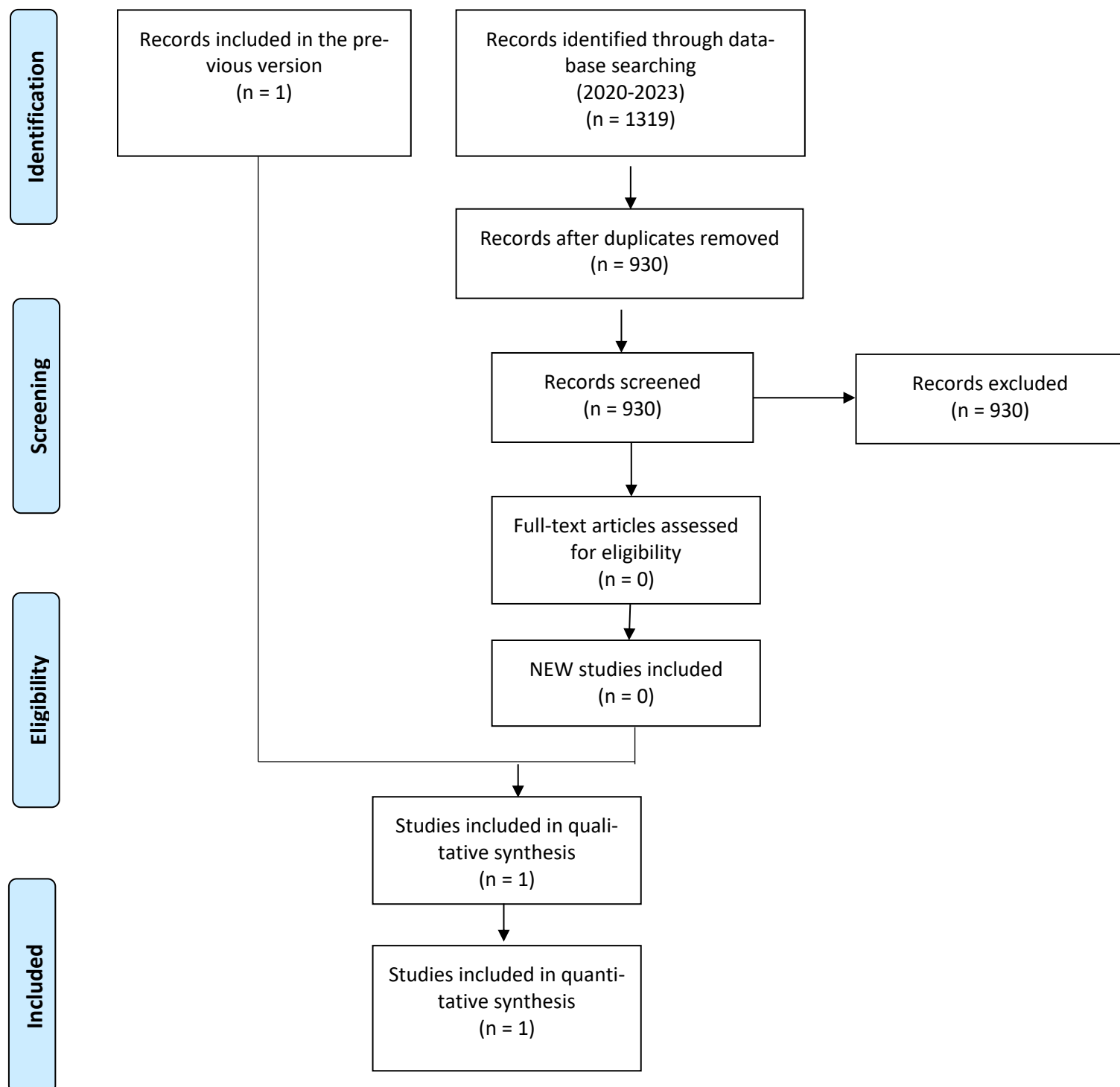
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1**

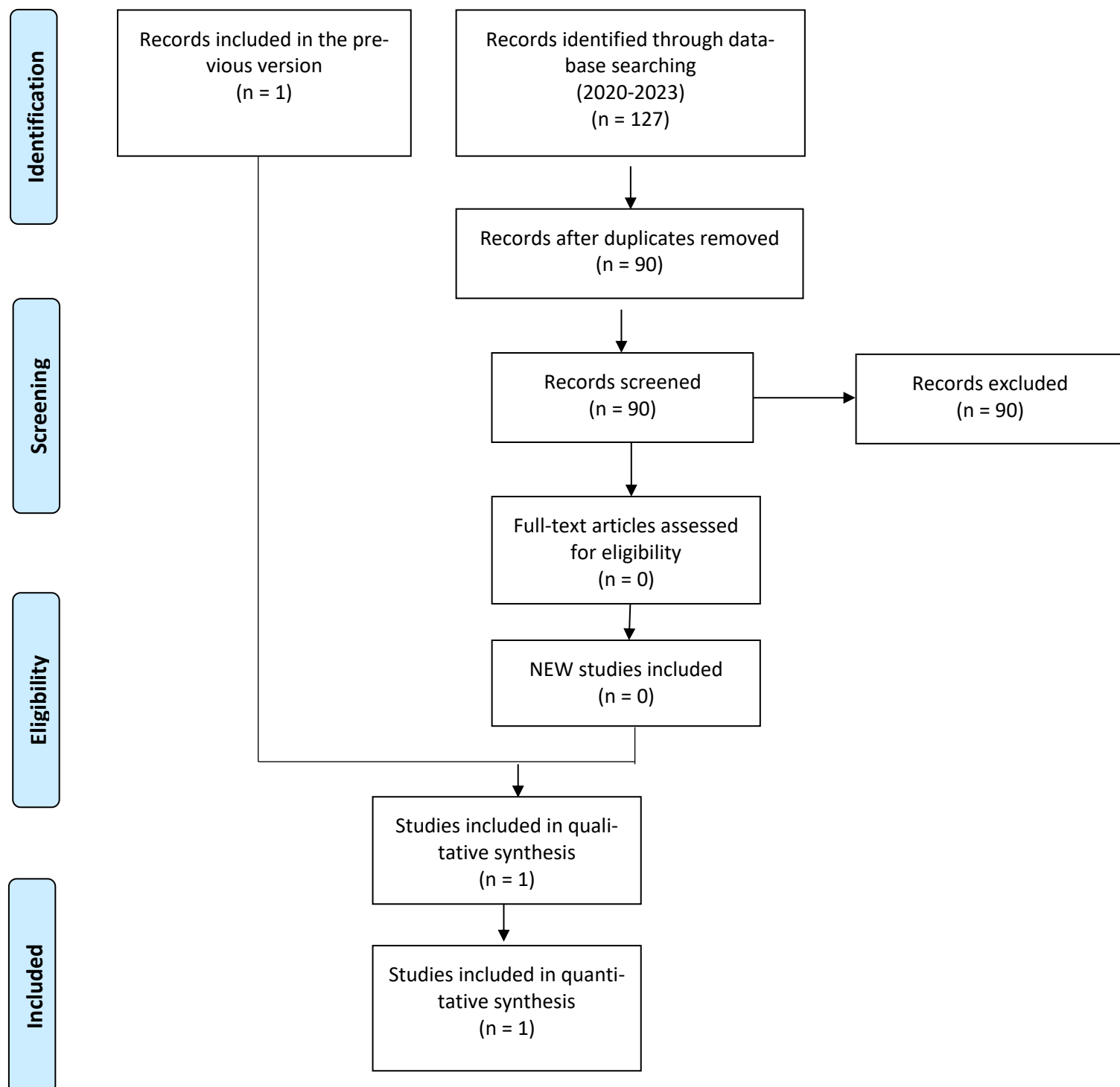
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2**

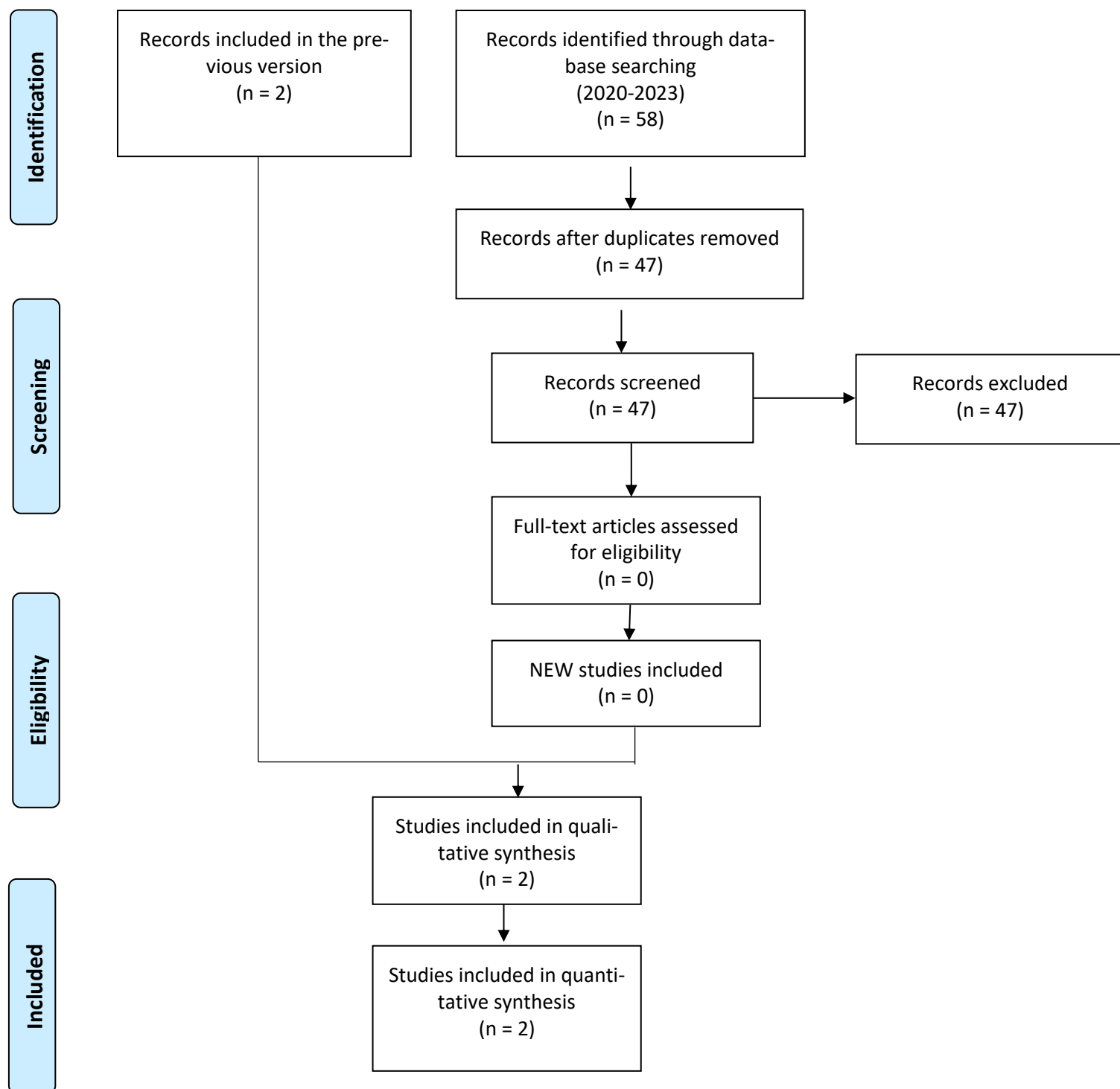
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5**

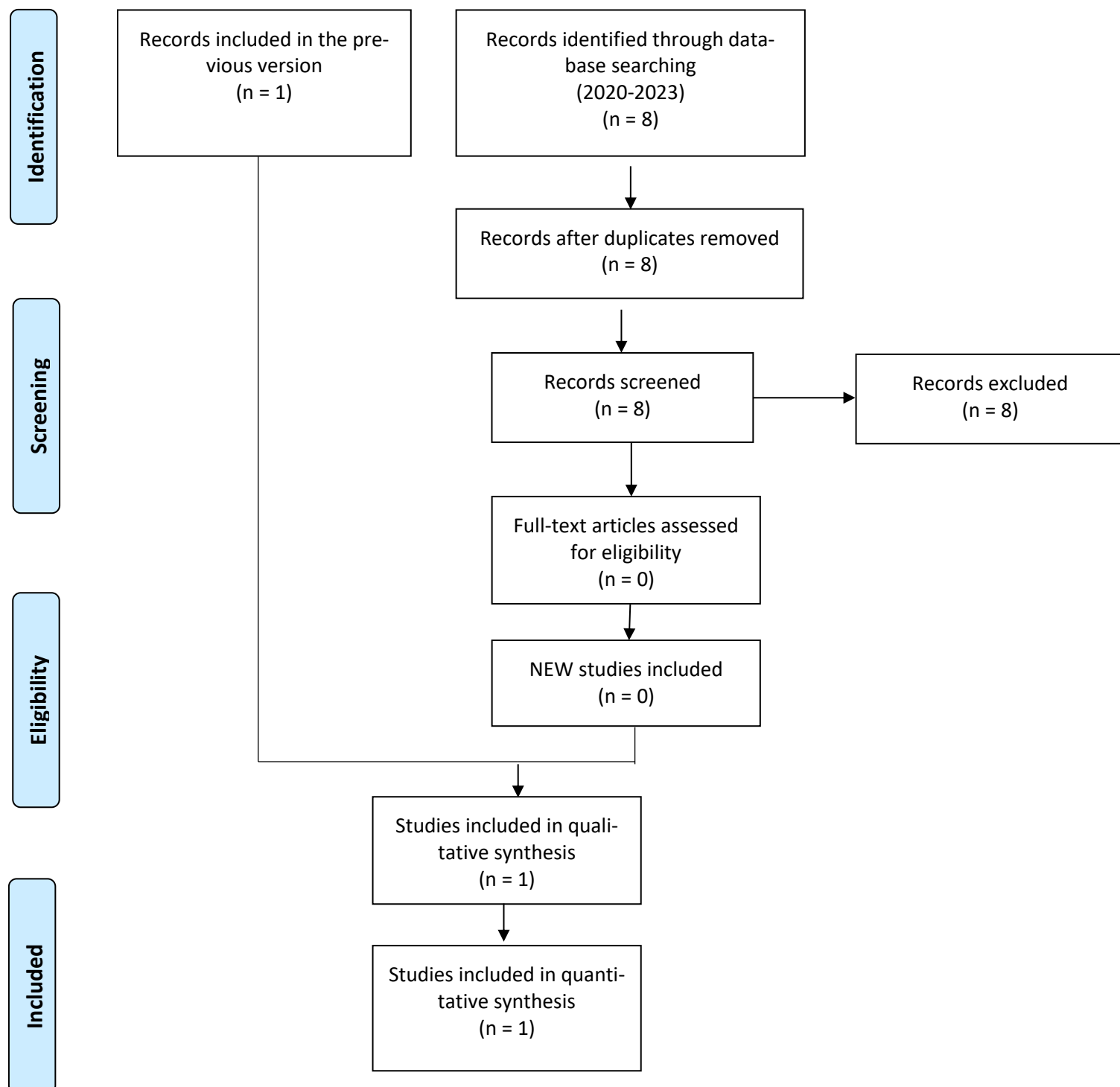
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6**

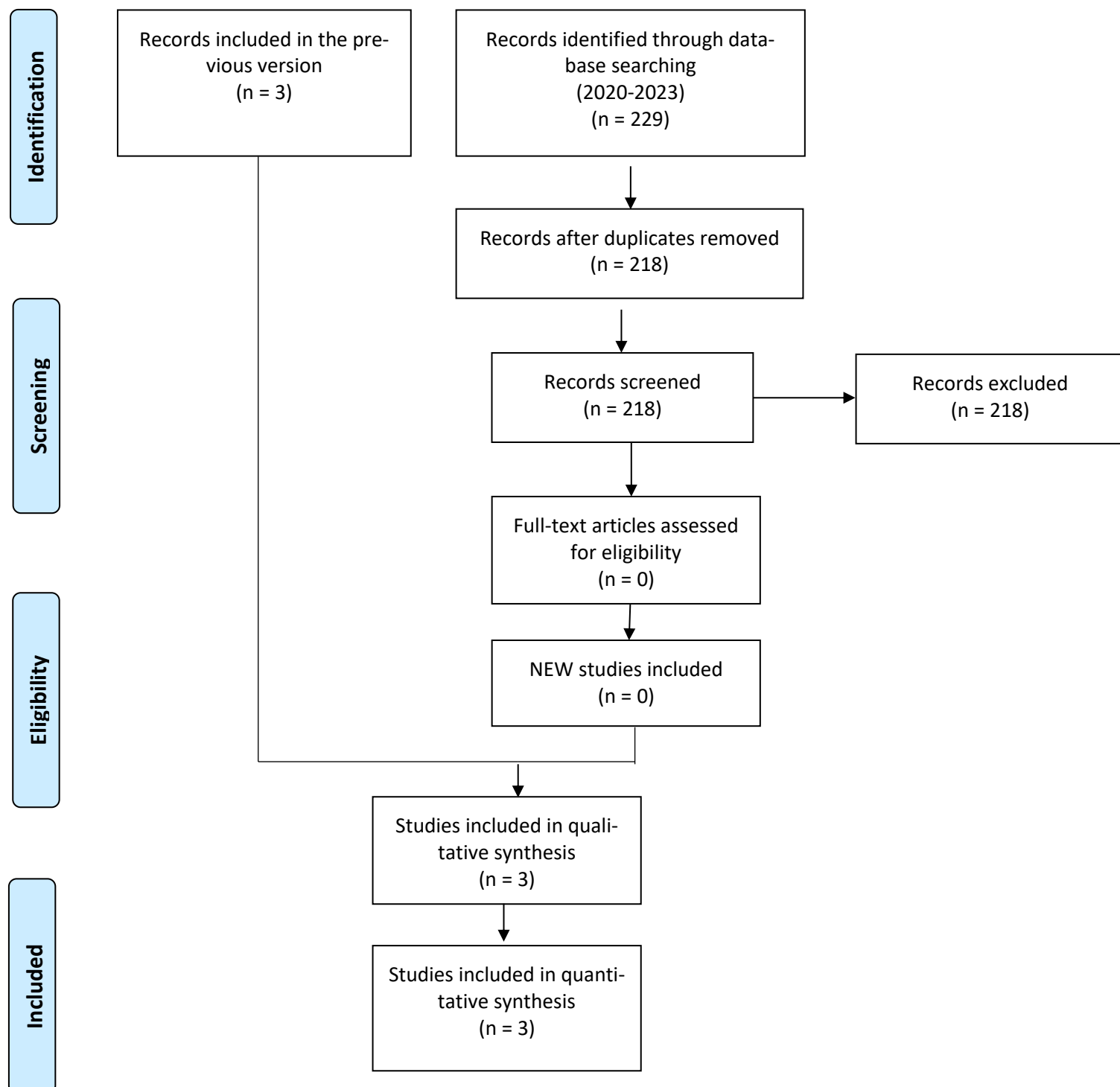
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8**



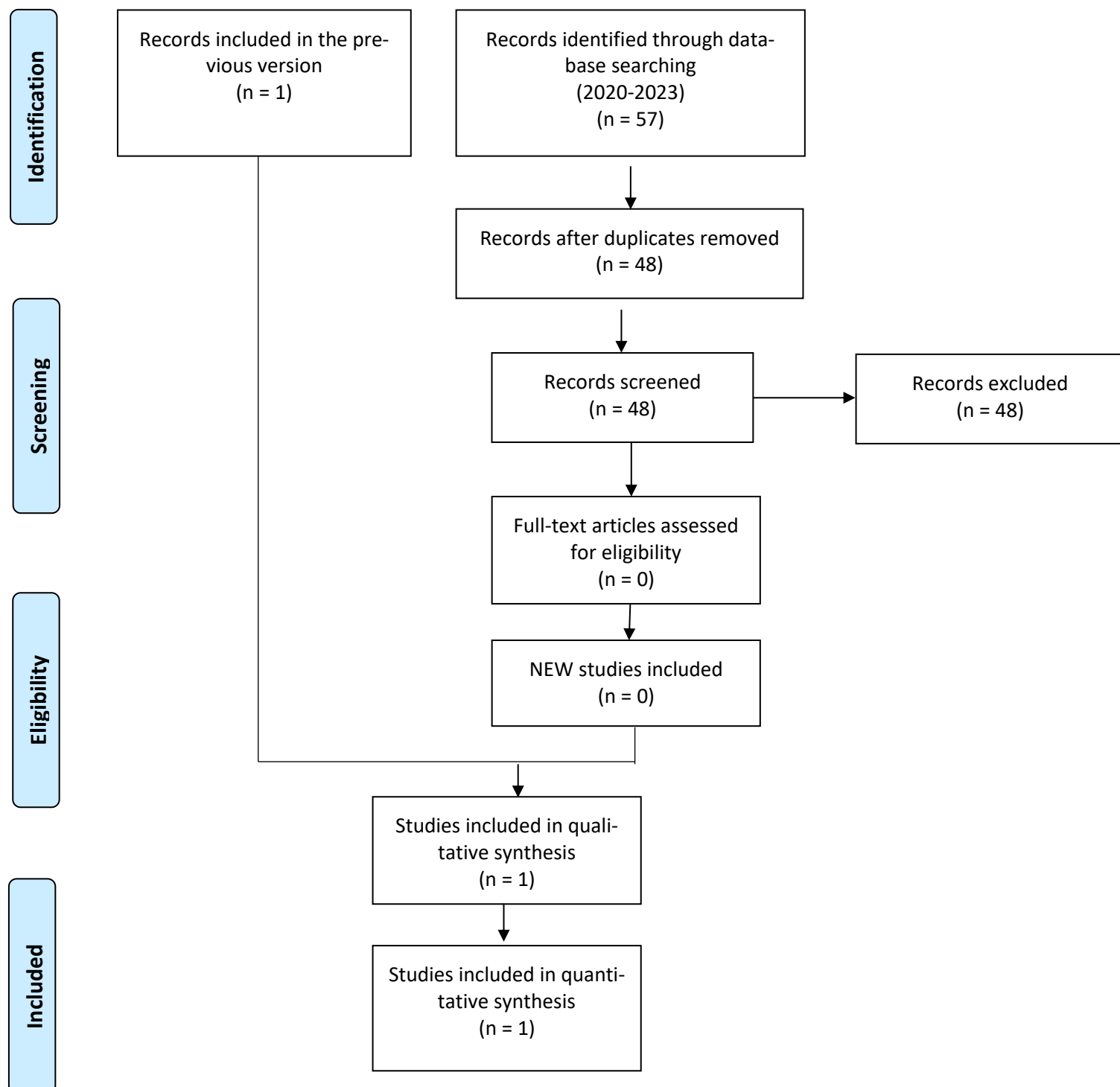
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9

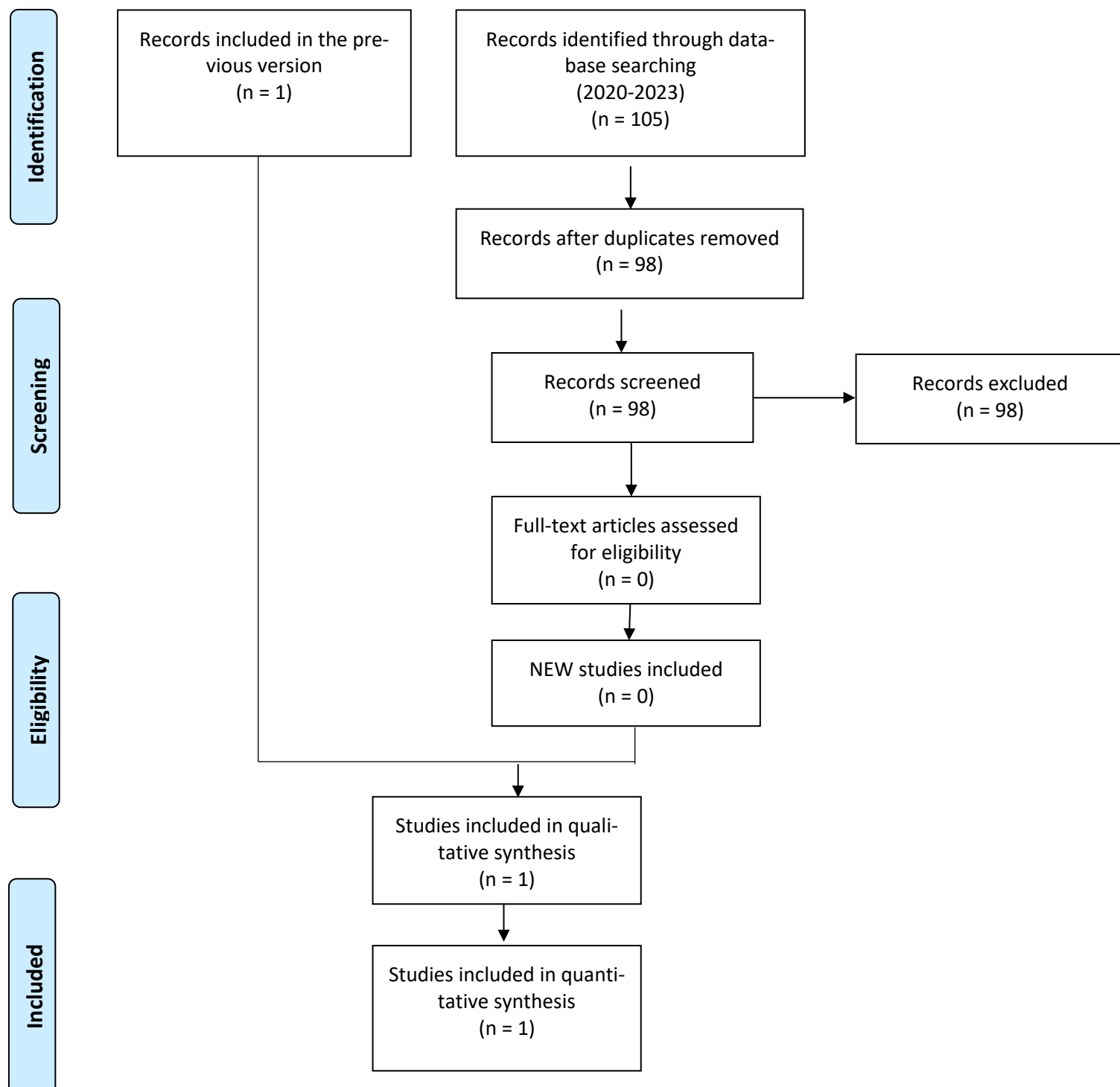


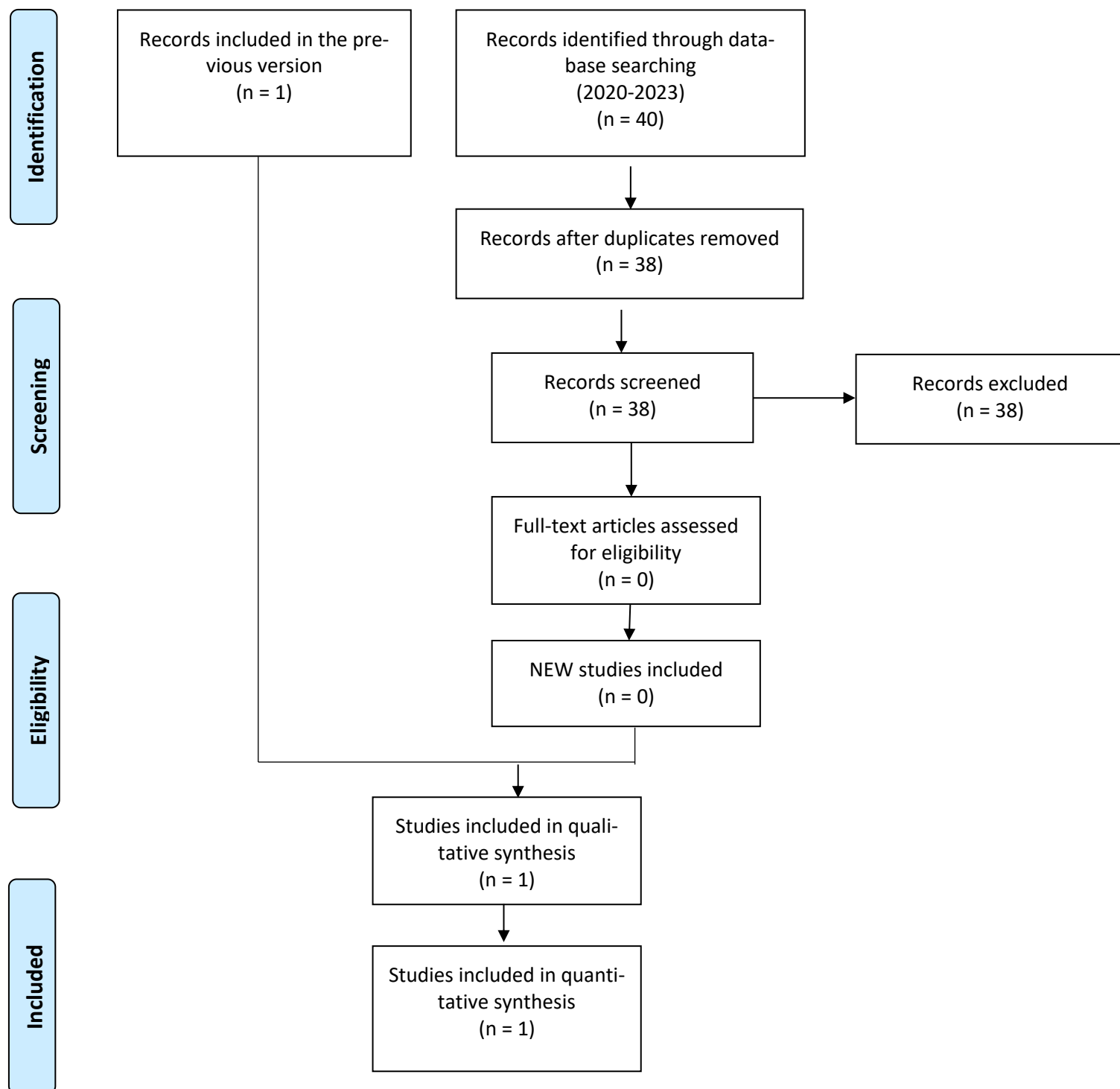
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10-12**



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13

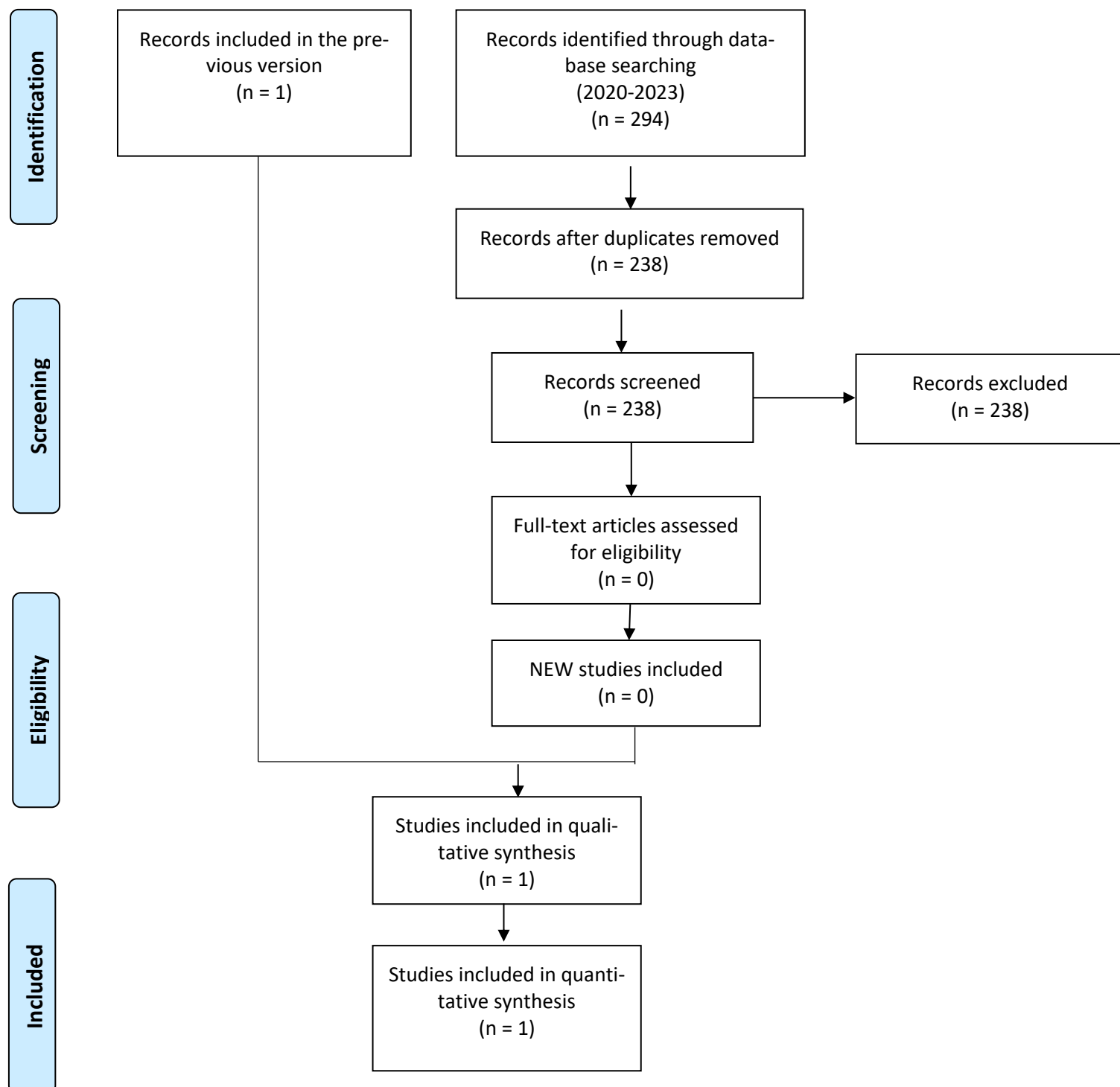


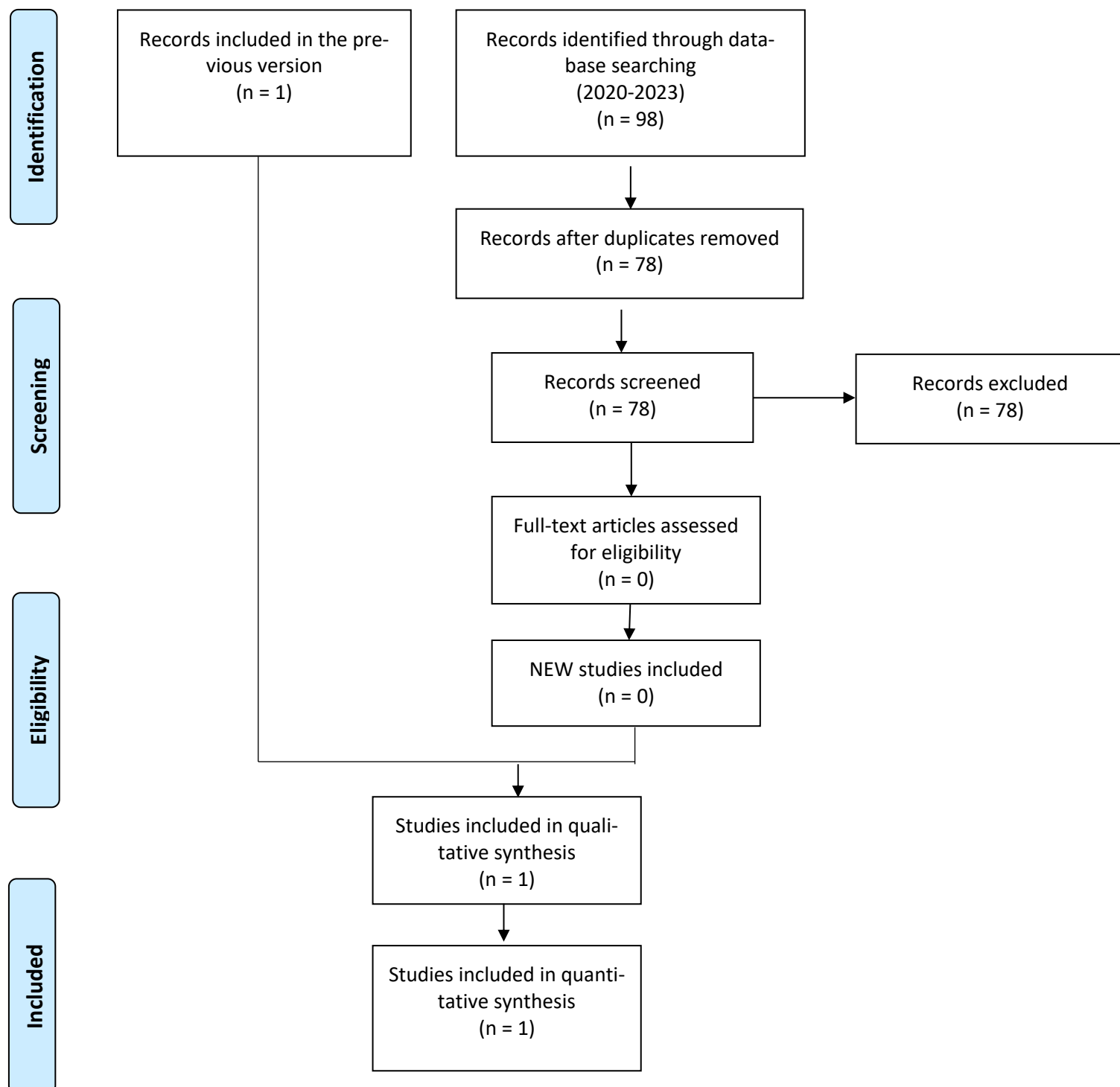
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14**

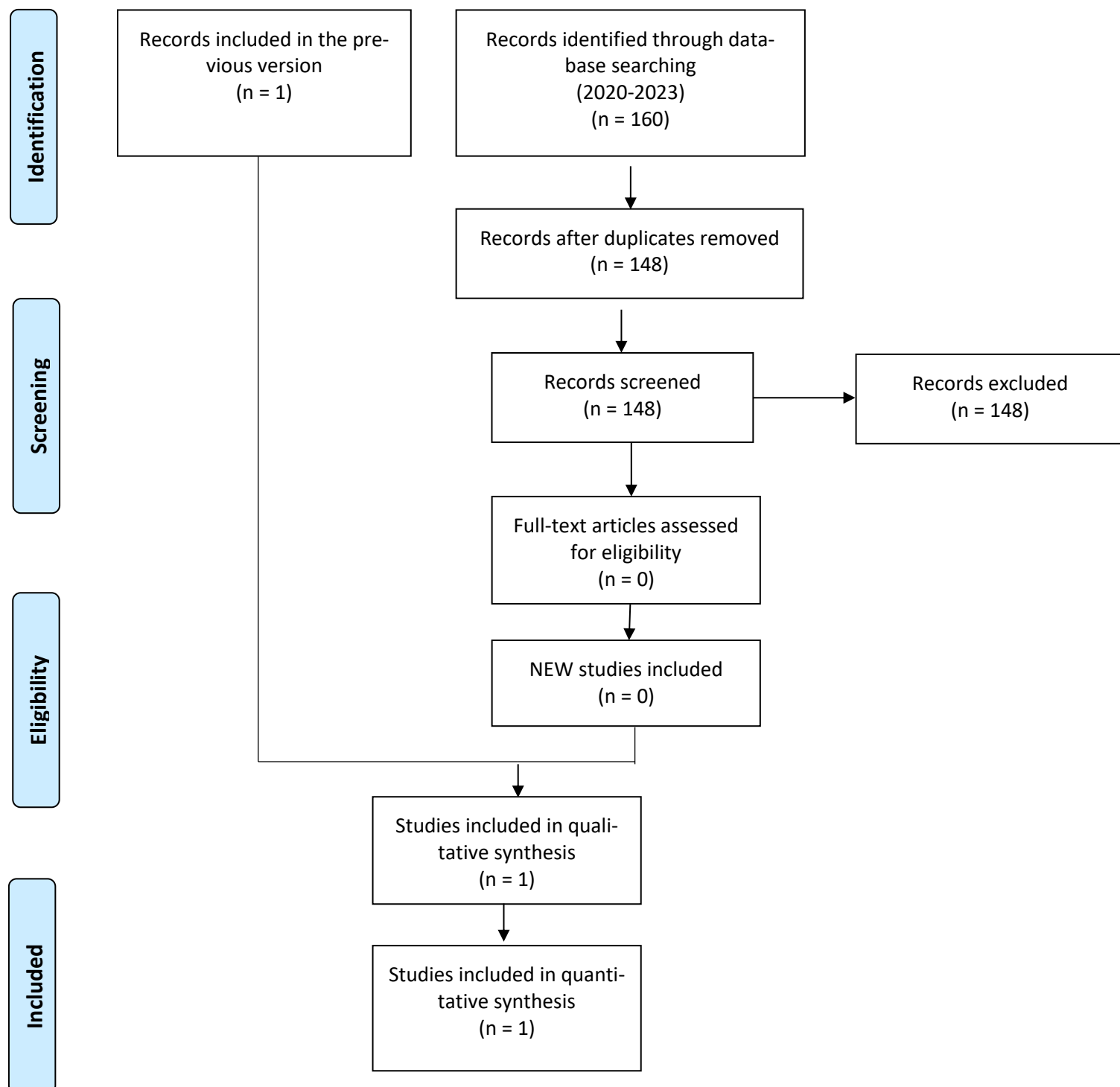
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15**

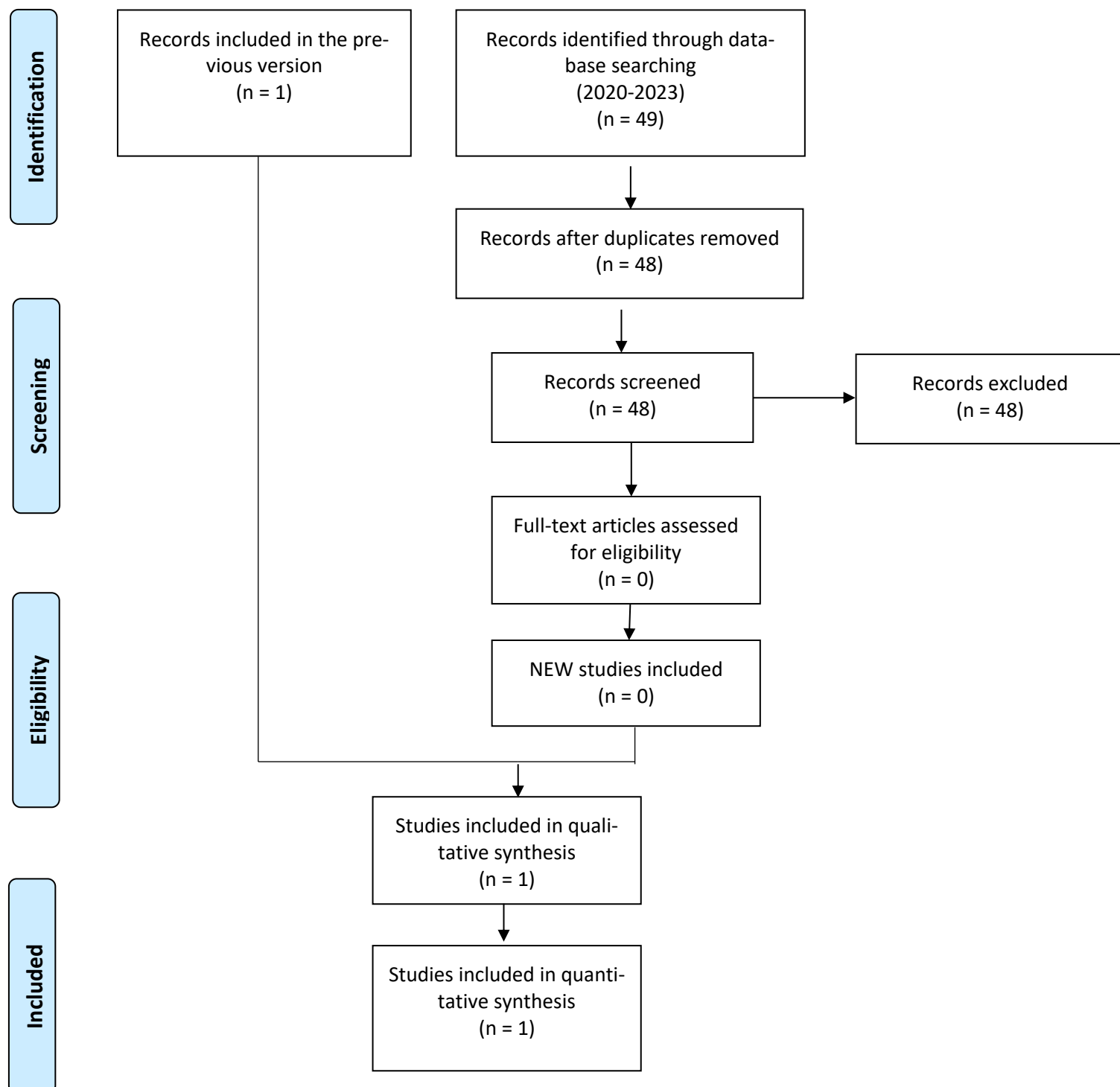


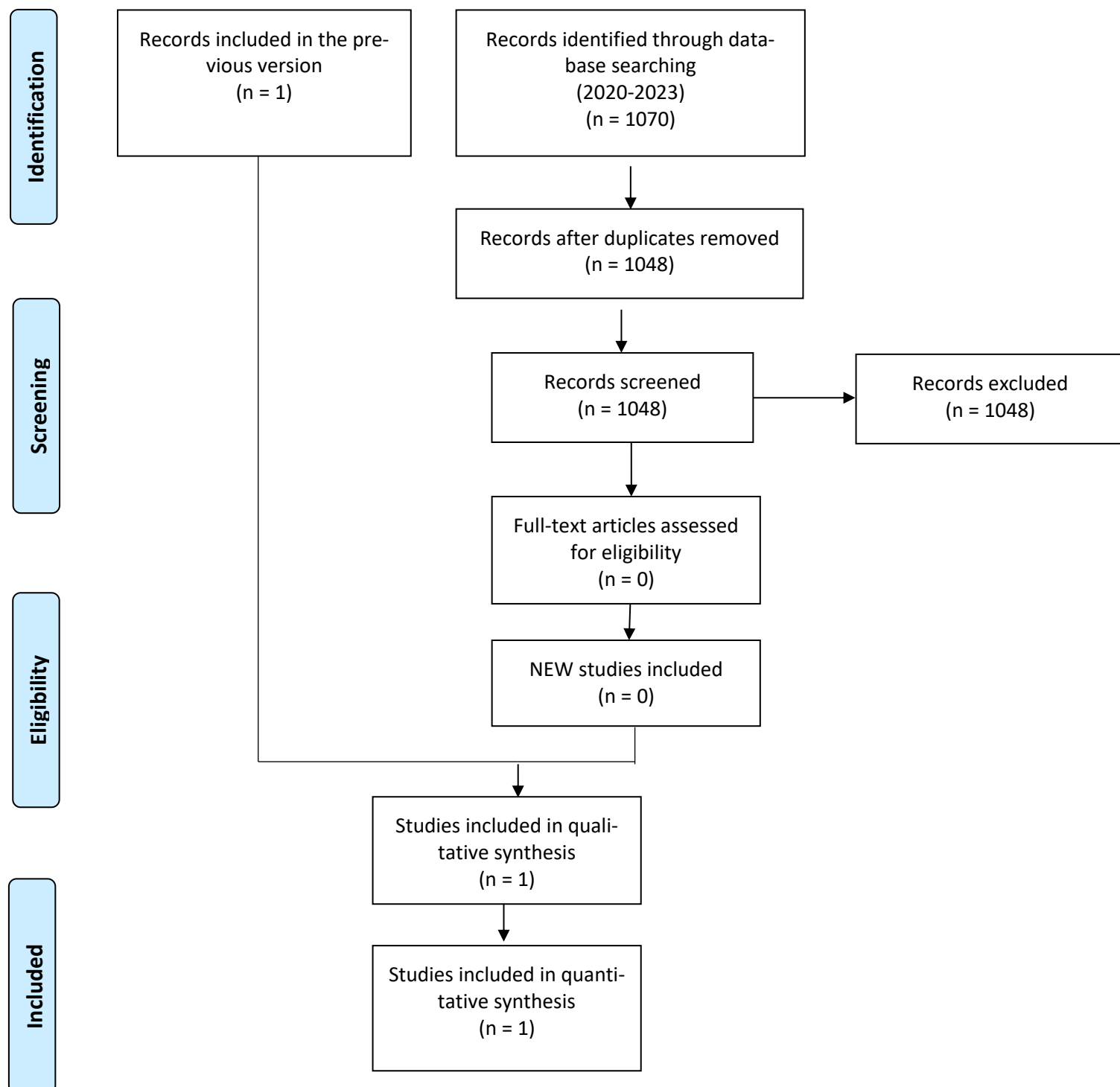
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16

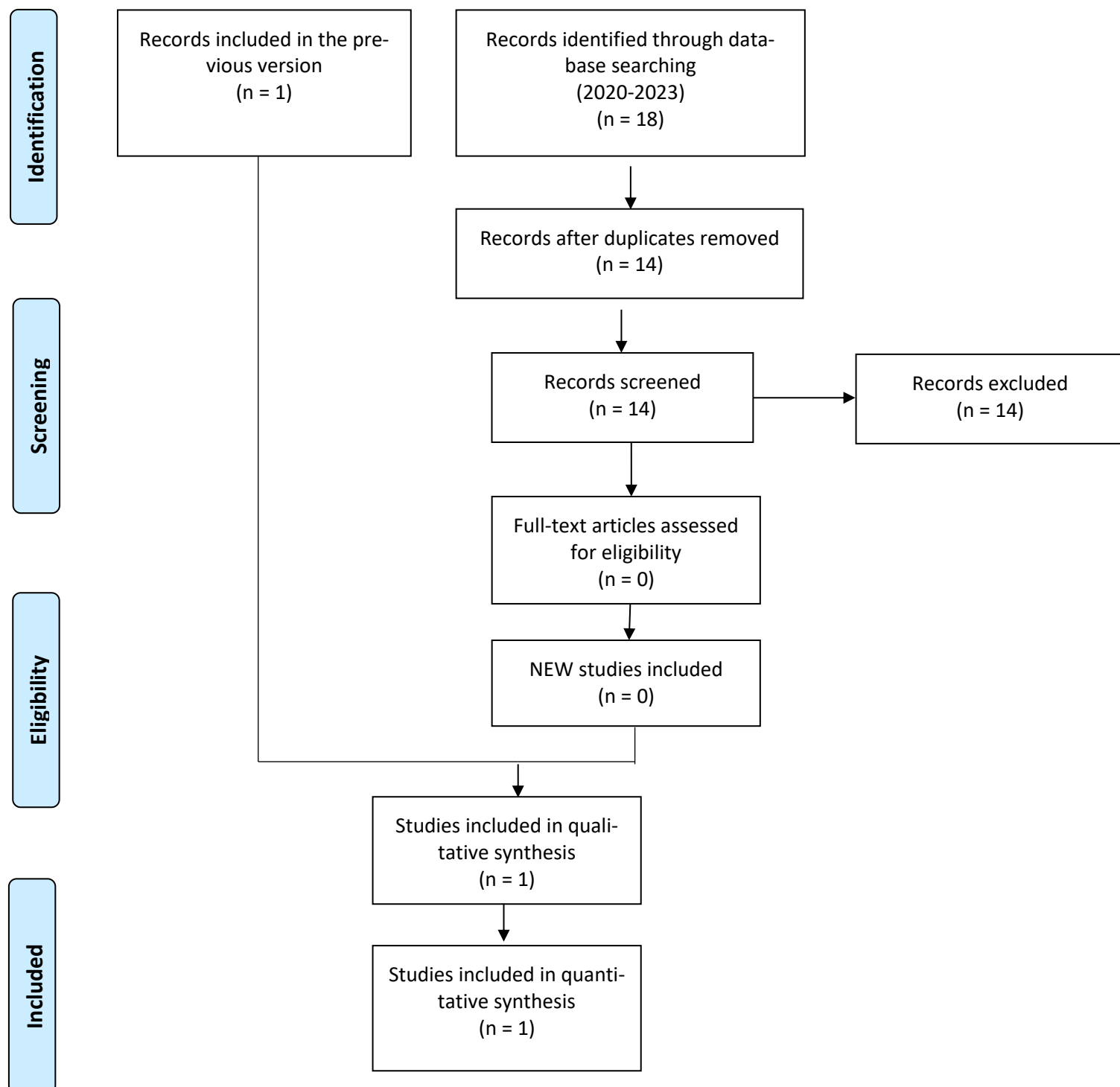


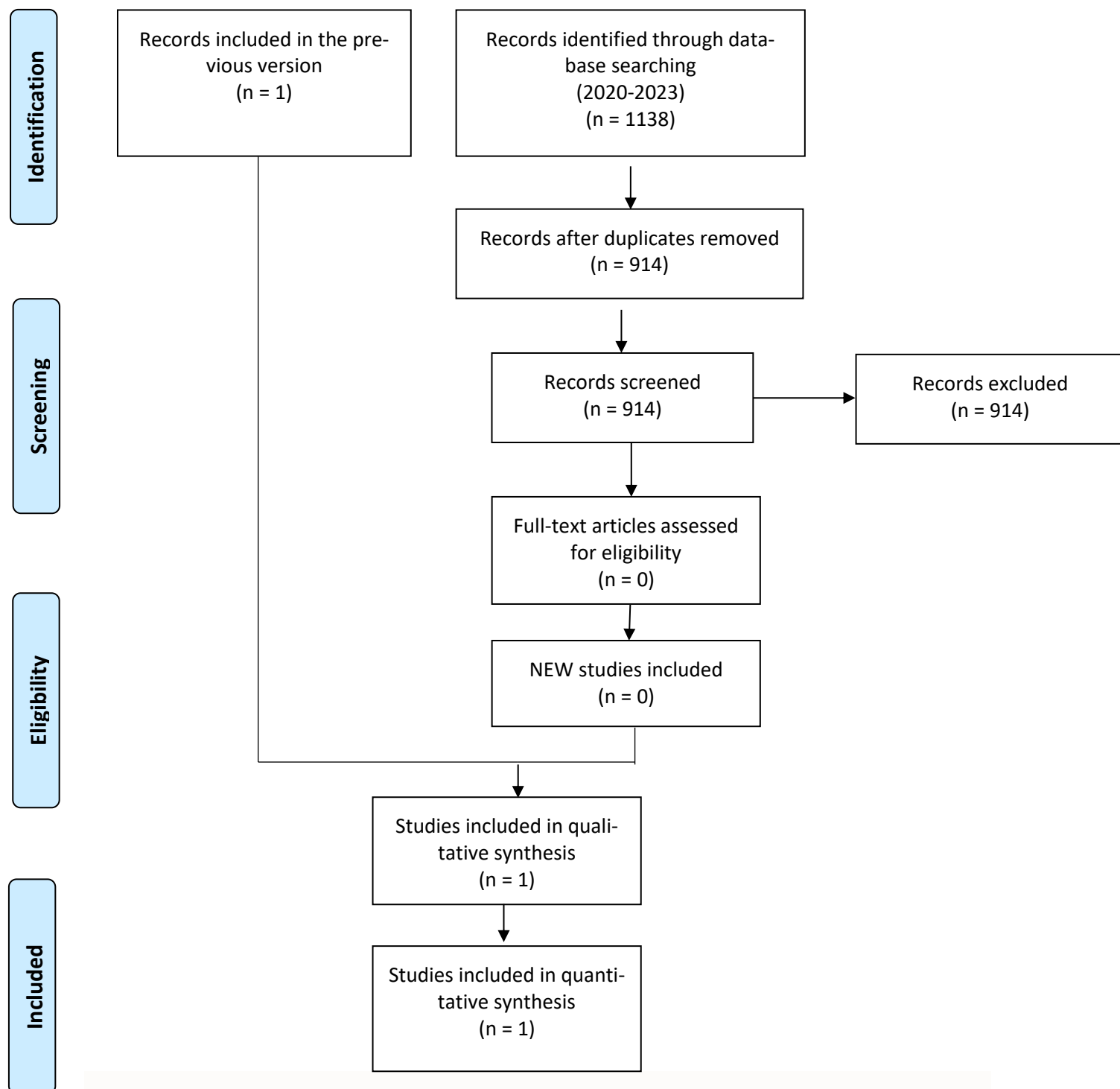
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q17**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q19**

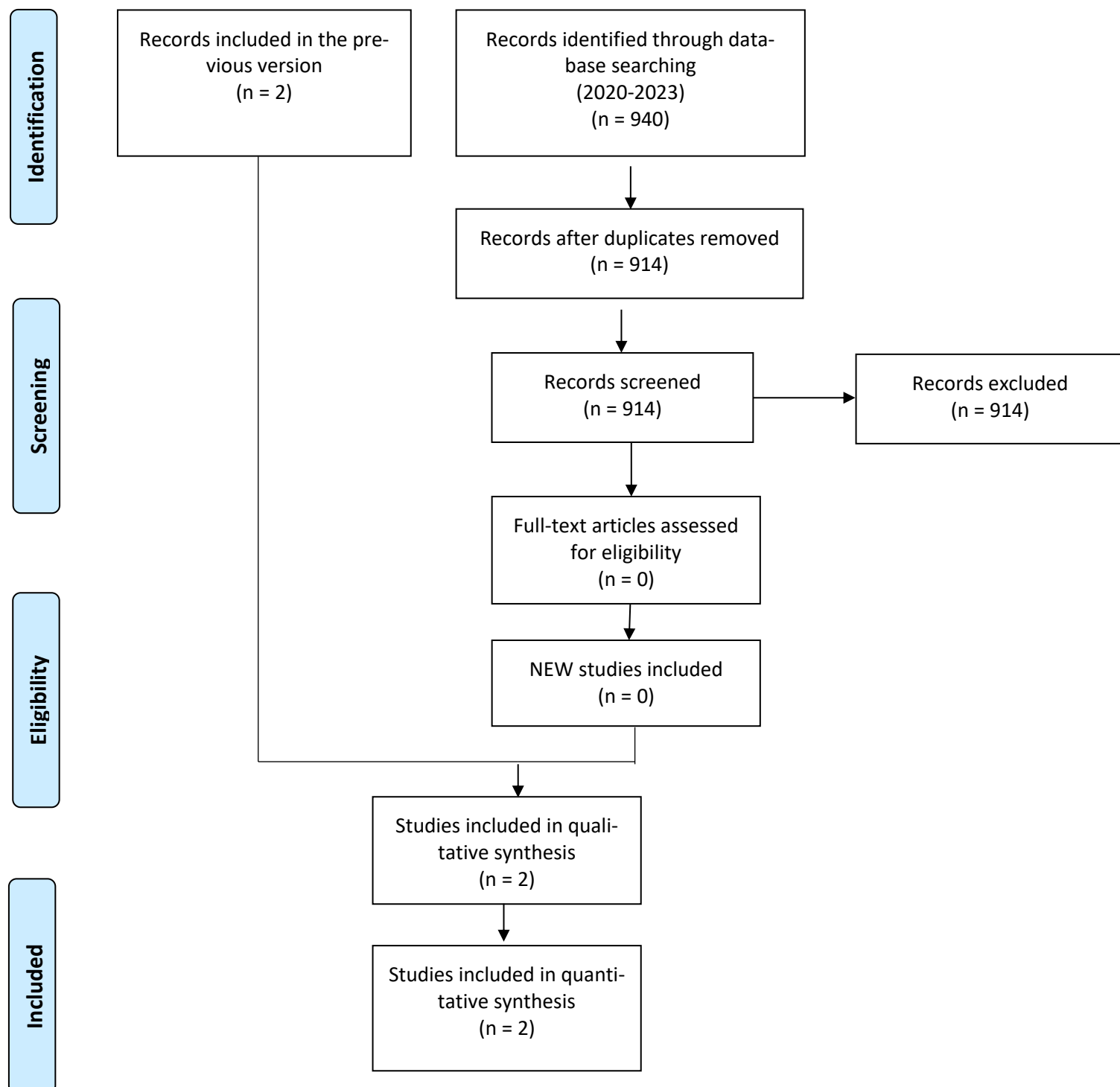
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q20**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q21**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q22**

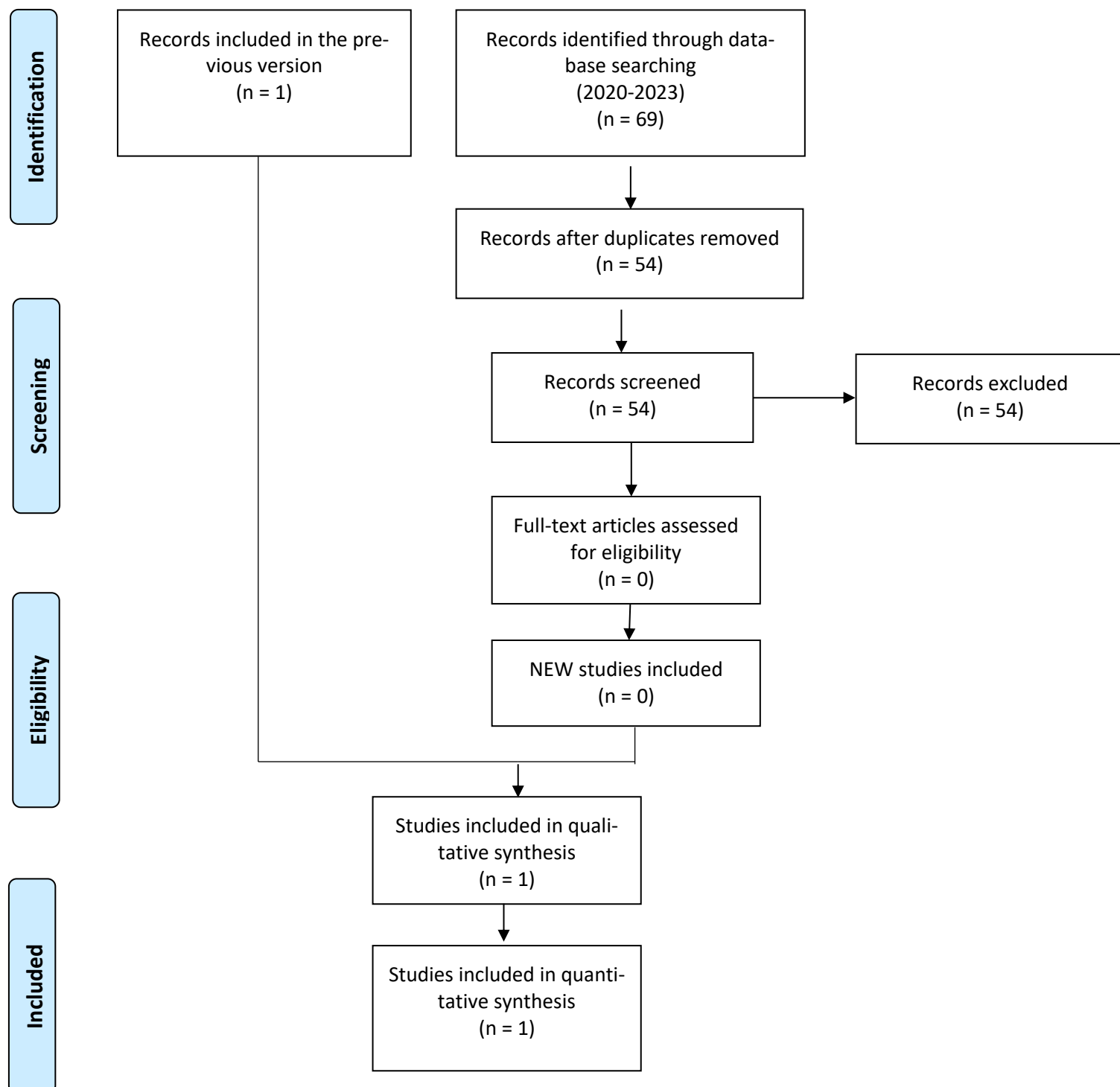


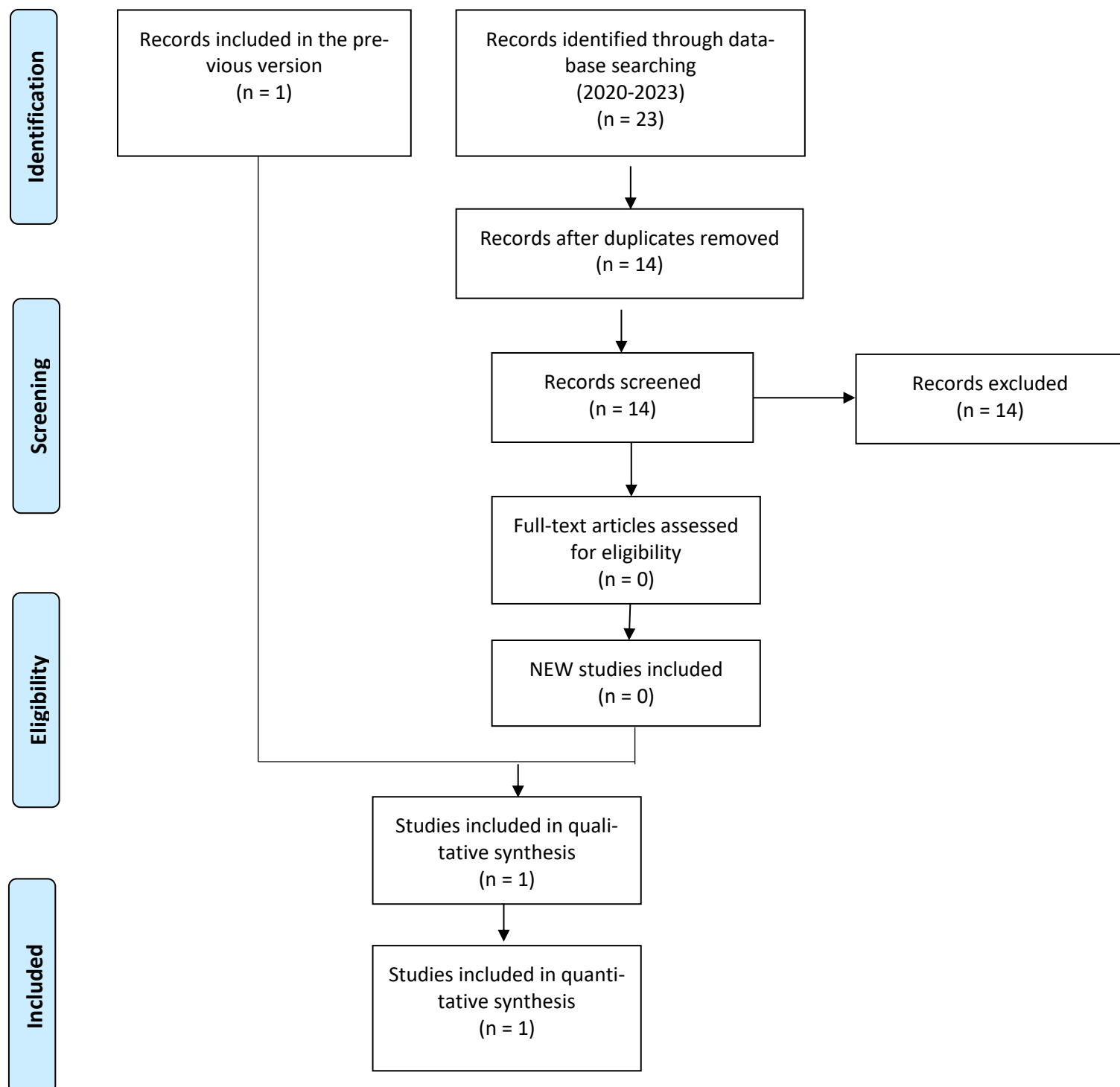
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q23

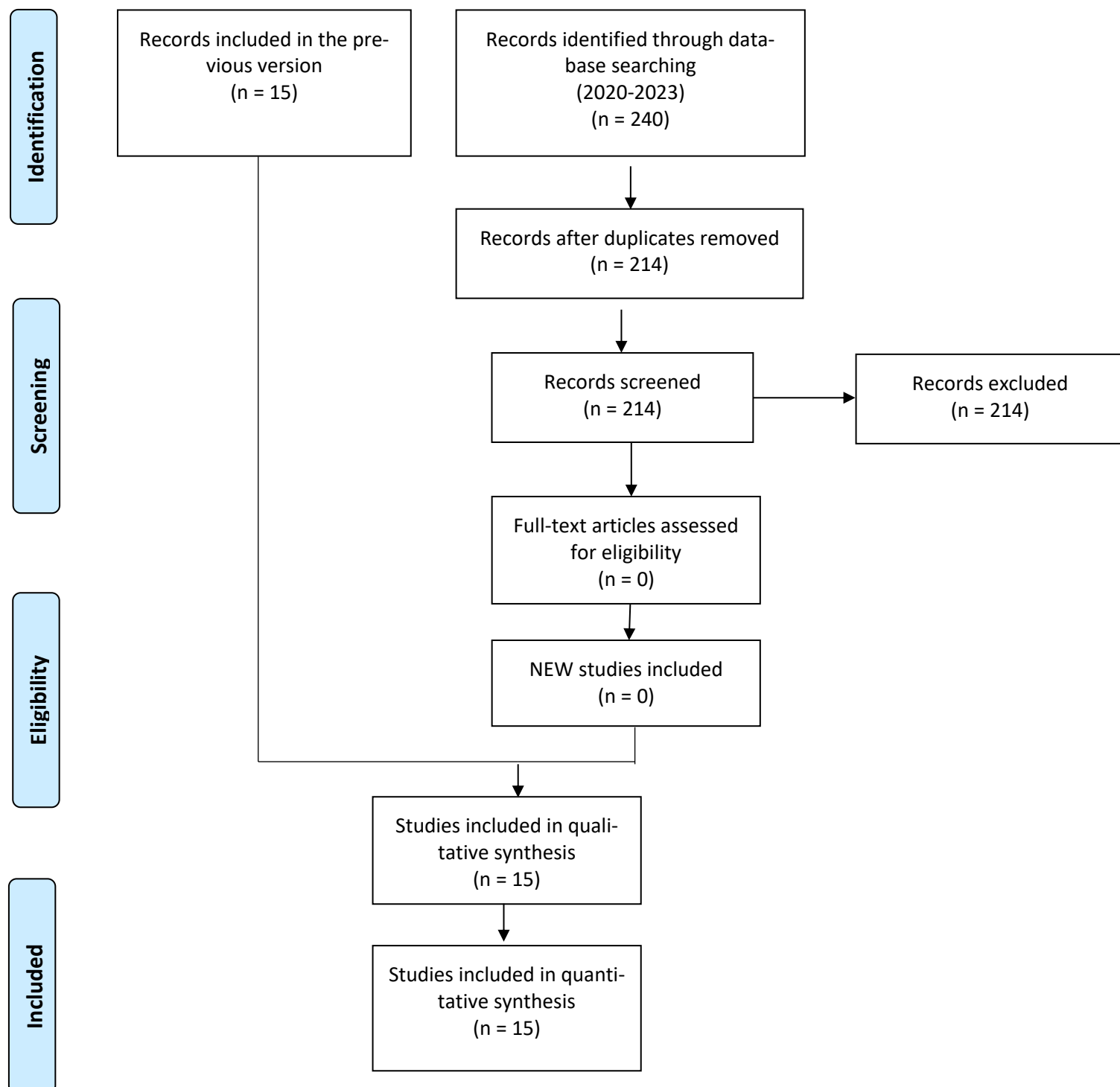


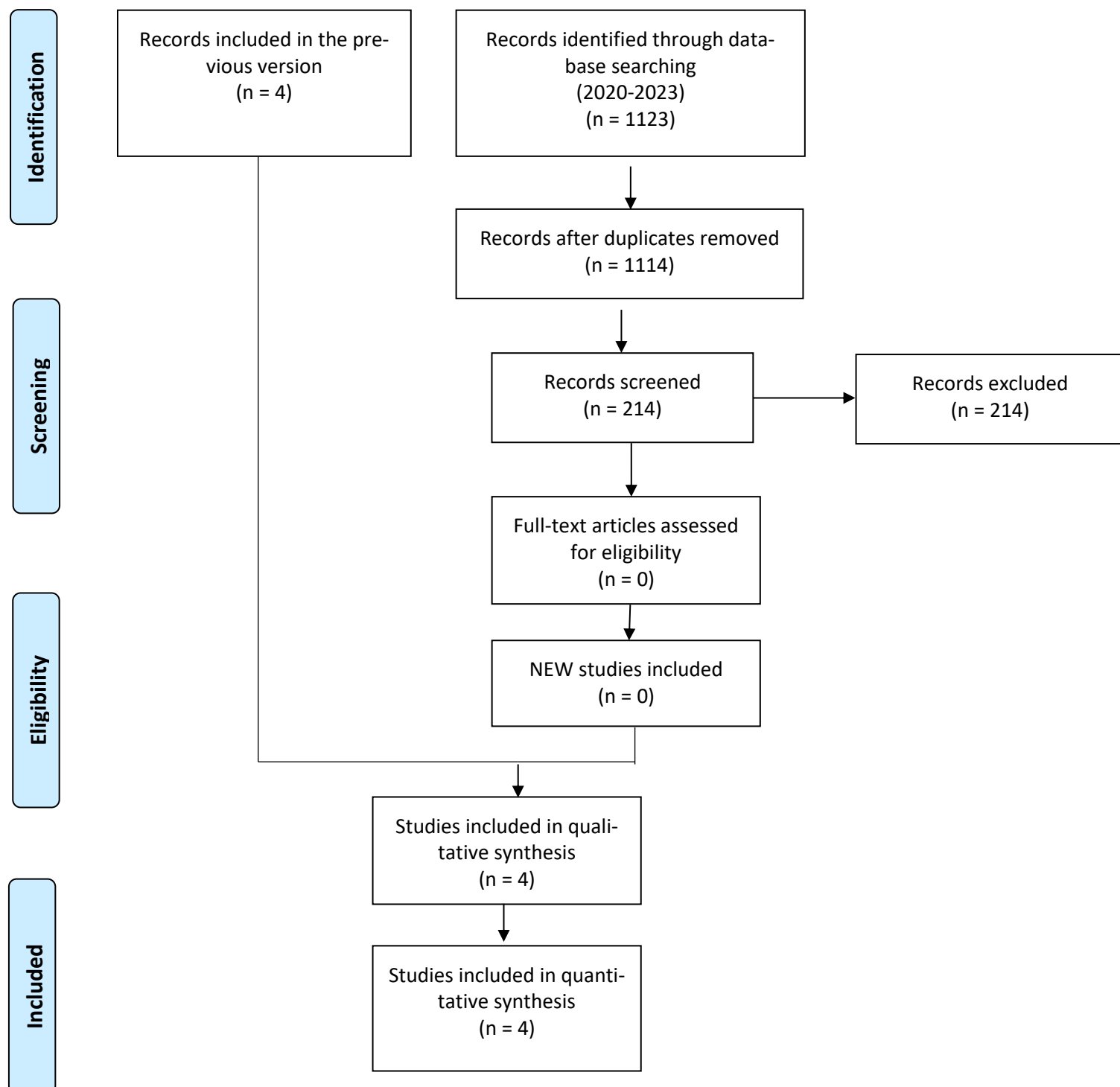


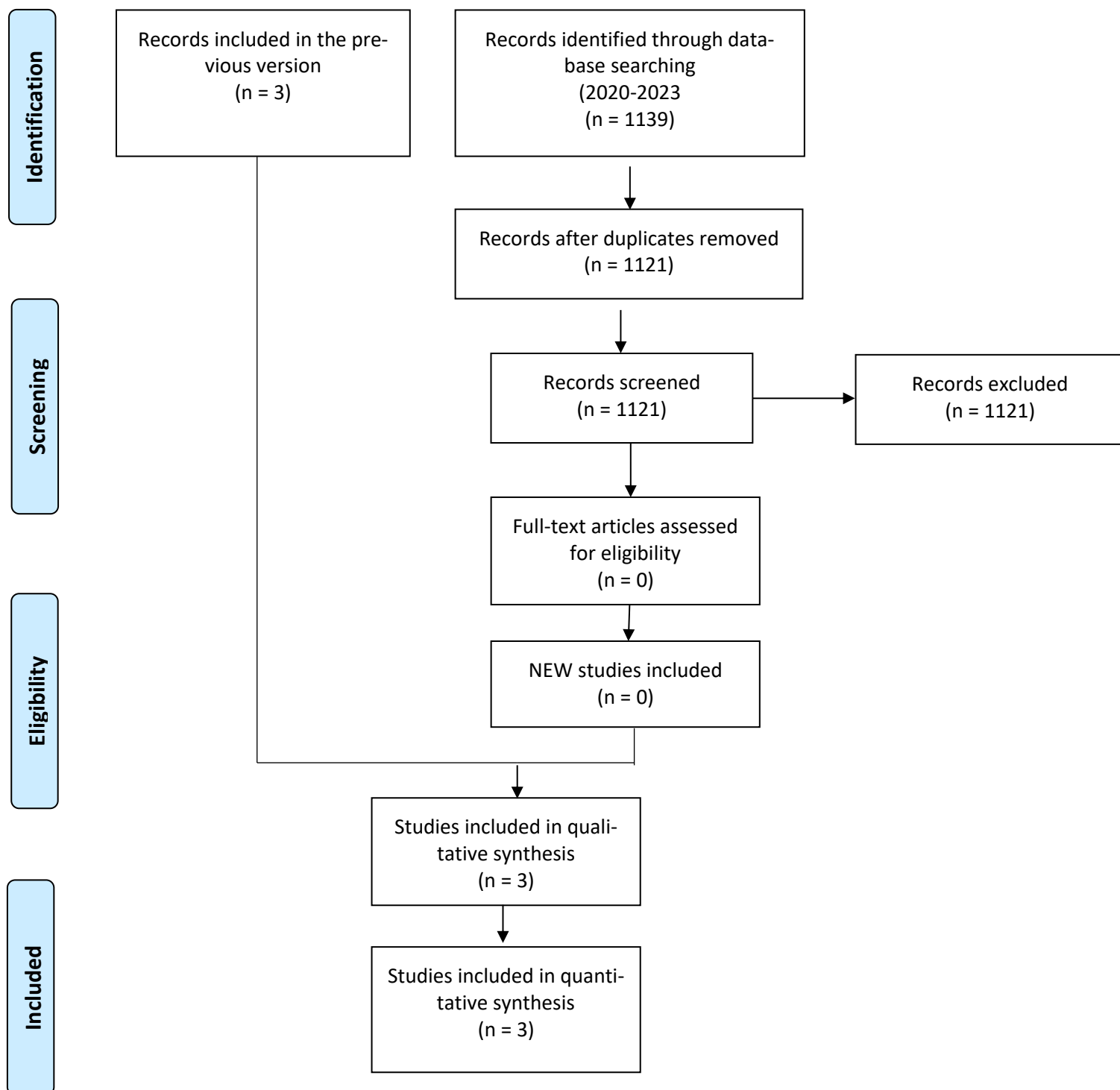
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q24



**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q25**

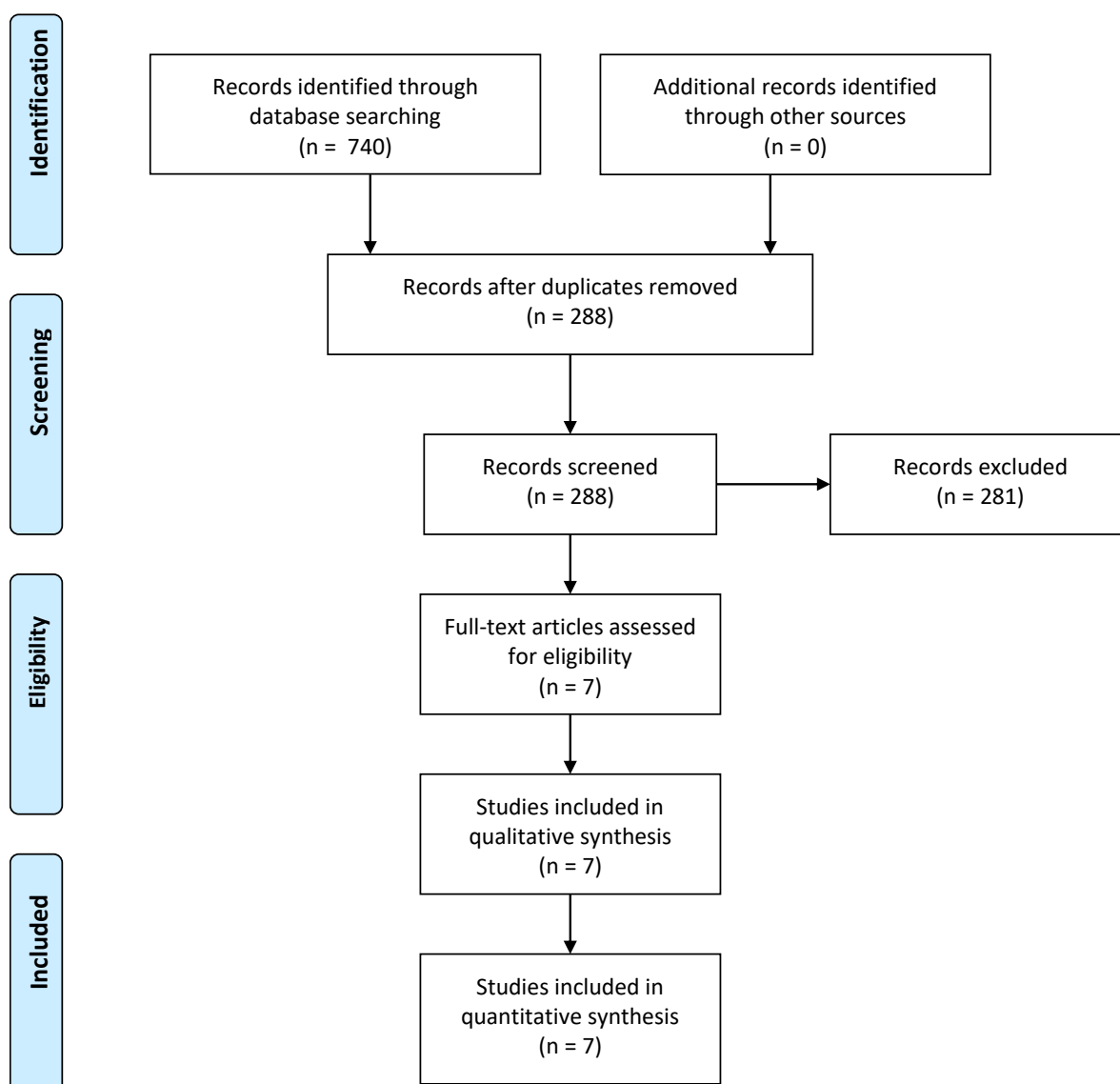
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q26-27**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q28-34**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q35-37**



PRISMA 2009 Flow Diagram Q38: Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM 2021





**LINEE GUIDA AIOM 2021:
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM**

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	248
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	248
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	248
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA.....	248
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG.....	249
C. METODOLOGIA.....	249
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI.....	253
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE.....	253
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO.....	253
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM.....	253
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE.....	254
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	254
4. BIBLIOGRAFIA.....	256
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	257
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	257
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	257
2.1. Formulazione del quesito clinico.....	257
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	258
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	259
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso.....	259
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015.....	259
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	261
Qualità dell'evidenza (GRADE).....	262
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni.....	264
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD).....	265
3. Raccomandazioni cliniche	265
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	266
3.2. GRADE-Adolopment.....	269
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	269
5. CRITICAL APPRAISAL.....	269
6. Voci bibliografiche.....	272

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica".
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura".
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al., 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli **outcome di beneficio e di danno** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica.
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più

appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basa su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD), strumento che tiene presenti anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, ecc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)

Condizionata a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.
L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Linee Guida AIOM Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	✓		Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		✓	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		✓	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		✓	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	✓		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	✓		Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	✓		
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	✓	✓	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	✓		Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	✓		
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	✓		
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	✓		
14	Procedure di aggiornamento continuo	✓		
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	✓		
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	✓		Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	✓		
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	✓		Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	✓		Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	✓		
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	✓		Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 4. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	✓	✓	✓	✓	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	✓	✓		✓	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	✓	NR	NR	✓	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	✓ ^{&}	NR	✓	✓	✓
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	✓ ^{&}	NR	NR	✓	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	✓	NR	NR	✓	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	✓	NR	NR	✓	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	✓	NR	NR	✓	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	✓	NR	NO	✓	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	✓	✓	✓	✓	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	✓	NR	✓	✓	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	✓	NR	✓	✓	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	✓	NR	NR	✓	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	✓	✓	✓	✓	✓
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	✓	✓	✓	✓	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	✓	✓	✓	✓	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	✓	✓	✓	✓	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	✓	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	✓	✓	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	✓	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	✓	NR	✓	✓	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	✓	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	✓	✓	✓	✓	✓

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

- 1- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21; 4:13.
- 2- Haynes BR. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- 3- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- 4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb; 66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del quesito clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti.*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella **Tabella 1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tabella 1. Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica. A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali ecc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, ecc.), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, ecc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi

dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, ecc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse. Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, ecc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento “locale”, ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte “around the world”.

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o metanalisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all’abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+;
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo;
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (–) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (–) si intendono “risultati non affidabili”. In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell’approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / metanalisi, ecc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**figura**

¹ Descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

1) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN** (Tabella 2) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN** (Tabella 3) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la "**fiducia**" nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

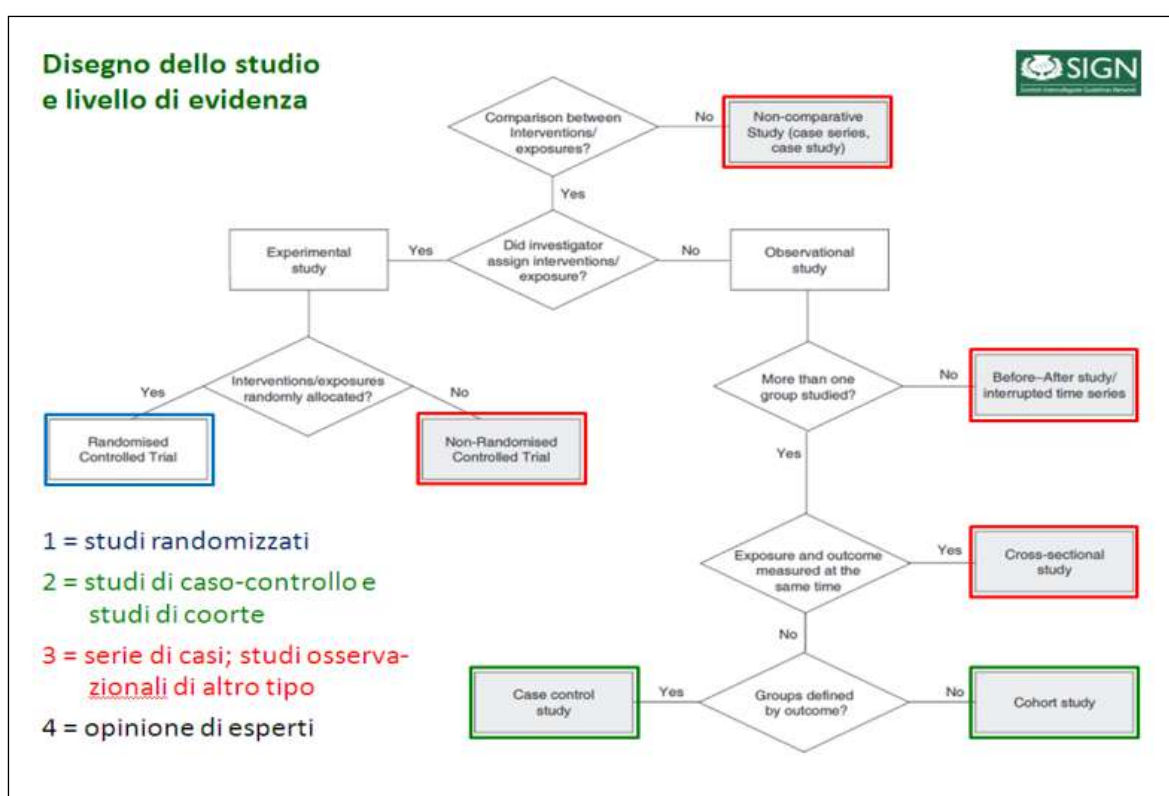


Figura 1

Tabella 2. Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.

2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tabella 3. Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

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

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, ecc.,
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica,
- differenze di etnia,
- ecc.

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**² a **B**³.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*" che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

Nella **Tabella 4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato nella **Tabella 5**.

Tabella 4. Criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta	
	Studio osservazionale = bassa	
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso	
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)	
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento- <i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento- <i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)	

Tabella 5. Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole.

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell'EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tabella 6**):

Tabella 6.: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione"	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d’ intestazione della tabella è verde (**Tabella 7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull’importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d’ intestazione della tabella diverrà arancione (**Tabella 8**).

Tabella 7. Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tabella 8. Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tabella 9. Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle prove La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:
COI:

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale. Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **Tabelle 10 e 11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tabella 10. Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (metanalisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, ecc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETEROGENEITA' DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tabella 11. Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org/> Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). Eur Urol. 2013 Feb; 63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Roberta Rudà	Nell'algoritmo 2: Modificare la flow-chart in merito "al reinter-vento"	Proposta confermata
Roberta Rudà	Nell'algoritmo 2: valutare anche la re-irradiazione come opzione te-rapeutica	Proposta non confermata per mancanza di studi sufficienti
Roberta Rudà	Nell'algoritmo 4 inserire lo schema PC(V)	Proposta non confermata in quanto lo studio di fase 3 impie-gava lo schema PCV
Roberta Rudà	Nell'algoritmo 6 inserire oligoden-drogliomi e astrocitomi grado 2 IDH-mutati al posto dei gliomi basso grado	Proposta confermata
Roberta Rudà	Modificare la flow-chart dei lin-fomi cerebrali	Proposta confermata
Roberta Rudà	Titolo paragrafo 5: cambiare da "Diagnosi e stadiazione" a "Dia-gnosi radiologica"	Proposta non confermata in quanto vengono valutati non solo gliomi ma anche tumori sistemici per metastasi cerebrali
Giovanni Morana	Cambiare sequenze SWI da "indi-spensabili" a "utili"	Proposta confermata
Giovanni Morana	Eliminare la seguente frase " <i>Le lo-calizzazioni corticali possono be-neficiare di nuove sequenze come le 3D-DIR (Double Inversion Reco-very)</i> "	Proposta confermata
Andrés J.M. Ferreri	Al quesito 28 modificare "analisi secondaria" in "analisi non pianifi-cata"	Proposta confermata
Andrés J.M. Ferreri	Al quesito 32 ampliata descrizione di 2 studi	Proposta confermata
Andrés J.M. Ferreri	Al quesito 32 maggiore descri-zione su qualità di vita, definizione di scehma BEAM e terapia di man-tenimento con procarbazina	Proposta confermata
Andrés J.M. Ferreri	Modifiche raccomandazioni que-siti su linfomi	Proposta non confermata in quanto i quesiti andrebbero riana-lizzati e rielaborati
Flavio Angileri	Inserimento possibile ruolo chirur-gia nei linfomi e bibliografia	Proposta confermata

Flavio Angileri	Inserimento bibliografia studio gruppo RANO su impatto della chirurgia sulla prognosi	Proposta confermata
Flavio Angileri	Eliminazione nota del panel in merito alla valutazione del quesito TTF	Proposta non confermata in quanto tale valutazione è stata parte integrante della discussione del panel e degli item che portano alla valutazione finale



Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Enrico

Cognome.....Franceschi.....

Qualifica.....Dirigente Medico.....

Ente di appartenenza.....IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC di Oncologia del Sistema Nervoso.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
...Karyopharm.....

.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

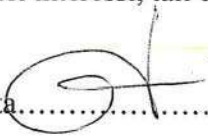
.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....  22/12/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Giuseppe
Cognome..... Carissimi
Qualifica..... Responsabile Oncologico
Ente di appartenenza..... Istituto Oncologico Veneto

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

- CONSULENZA PER "JOHNSON & JOHNSON" COMPANY
- CONVULSANTO FOR NOVARTIS
- CONVULSANTO FOR NOCTHUS, ADDVIF, BAYER

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di servizio:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.

Data.

21/1/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome DAMIANO

Cognome BALESTRINI

Qualifica MEDICO RADIOTERAPISTA

Ente di appartenenza UOC RADIOTERAPIA OSPEDALE BELLARIA, AUSL DI BOLOGNA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

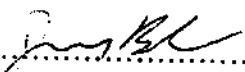
NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.......... Data.....18/1/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela

Cognome..... Buglione di Monale

Qualifica.....Dirigente medico; professore

Ente di appartenenza.....Università e ASST-Spedali Civili, Brescia.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....N=.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...12 maggio 2022

Data.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Ferdinando

Cognome Caranci

Ente di appartenenza Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Ferdinando Caranci Data 18/10/2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'F. Caranci', is written over the date '18/10/2023'.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Antonella**.....

Cognome **Castellano**.....

Qualifica **Medico Neuroradiologo, Ricercatore Universitario**.....

Ente di appartenenza **Università Vita-Salute San Raffaele - IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuna.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuna.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

nessuna.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuna.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuna.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data **11 febbraio 2022**

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Teresa

Cognome Calimeri

Qualifica MD, PhD - Medico Chirurgo, Specialità: Oncologia Medica, Dottorato: Oncologia molecolare immunologia sperimentale e sviluppo di terapie innovative

Ente di appartenenza IRCCS Ospedale San Raffaele

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Janssen-Cilag S.p.A: received consulting fees and was a member of an advisory board
Sandoz, Other, Hema for the future project

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **NA**

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NA

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NA

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Teresa Calimeri



Data 13.09.2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ENRICO
Cognome..... MARCONI
Qualifica..... RESPONSABILE S.C. NEUMONCOLOGIA
Ente di appartenenza..... IRCCS G. PIZZardi - PAVIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Manila.....

Cognome.....Antonelli.....

Qualifica.....Professore Associato.....

Ente di appartenenza.....Università Sapienza di Roma.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...Manila Antonelli..... Data...30 marzo '23





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Valeria

Cognome Barresi

Qualifica Professore Associato, Dirigente Medico I livello

Ente di appartenenza Università di Verona, AOUI Verona

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Nessuna

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Nessuna

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Nessuno

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: Nessuno

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Nessuna

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Sponsorizzazione per quota iscrizione al Congresso SIAPEC anno 2022 da parte della Azienda

Menarini Diagnostics, Srl

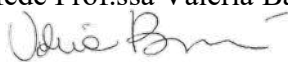
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Prof.ssa Valeria Barresi



Data

29/03/2023

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **RAIMONDO**
Cognome..... **DI LIELLO**
Qualifica..... **ONCOLOGO**
Ente di appartenenza..... **P.O. OSP. DEL MARE - ASZ NAPOLI I**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
ASTELAS
JANSSEN
PRIFEN

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

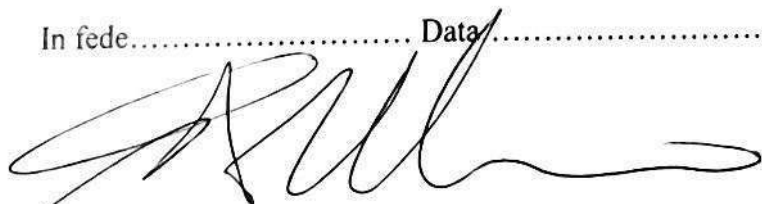
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



30/01/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....VINCENZO.....

Cognome.....DI NUNNO.....

Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO.....

Ente di appartenenza...ONCOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO-IRCCS ISTITUTO DELLE
SCIENZE NEUROLOGICHE DI BOLOGNA...

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....NA.....

Tipo di azione:.....NA.....Numero di azioni:.....NA.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data 17/10/2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARTA
Cognome..... PADOVAN
Qualifica..... MEDICO ONCOLOGO
Ente di appartenenza..... ONCOLOGIA 1 - ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Marta Pedace Data 28/01/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome. Maurizio.....

Cognome. Mascarin.....

Qualifica. Dir I° livello.....

Ente di appartenenza: CRO Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano (PN)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

— /

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

— /

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

— /

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

— /

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

/

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
— /
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
— /

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Mascarin Maurizio

.Data. 24 gennaio 2022..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Maura Rita Maria

Cognome... Massimino

Qualifica.....Direttore SC Pediatria,

Ente di appartenenza Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Oncoscience.....

Novartis.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

NO.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

...NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

...NO.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

...NO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data.....27 settembre 2023.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ALESSANDRO
Cognome... OLIVI
Qualifica... PROFESSORE DI NEUROCIRURGIA
Ente di appartenenza... POLICLINICO A. GEMELLI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO
.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO
.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..NO.....

.....

.....

.....

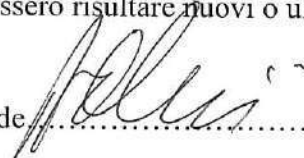
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..NO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data

09/02/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... SILVIA

Cognome..... SCOCUANTI

Qualifica..... DIRETTORE

Ente di appartenenza..... SOC. RADIOTERAPIA

OSPEDALE SANTA MARIA ANNUNZIATA
BAGNO A RIPOLI, FIRENZE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

no

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

no

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

no

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data.....

24/3/22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... MATTEO SIMONELLI
Cognome... SIMONELLI
Qualifica... MEDICO SPECIALISTA IN ONCOLOGIA MEDICA, RICERCATORE UNIVERSITARI
Ente di appartenenza... IRCCS HUMANITAS RESEARCH HOSPITAL
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES HUMANITAS UNIVERSITY

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



16/01/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ALIDA
Cognome..... TONI
Qualifica..... DIR. MEDICO
Ente di appartenenza..... IRCCS Istituto Scienze Neurologiche di Bologna

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



13/01/22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ALBA

Cognome BRANDES

Qualifica.....

Ente di appartenenza.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuno.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuno.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

nessuno.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

nessuno.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuno.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuno.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno.....

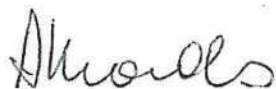
.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 15/06/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Filippo Flavio

Cognome Angileir

Qualifica Neurochirurgo, Professore Ordinario

Ente di appartenenza AOU Policlinico “G. Martino” – Messina, Università degli Studi di Messina

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No

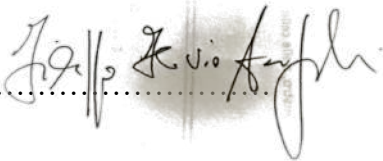
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data 16/02/2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANDRES J. P.

Cognome..... FERRERI

Qualifica..... M.D.

Ente di appartenenza..... I RECS OSPEDALE SAN RAFFAELE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

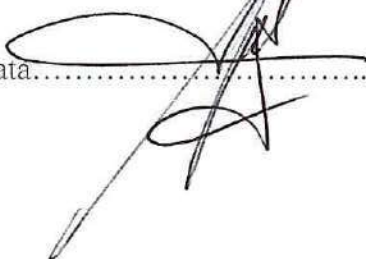
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

18/08/2013





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIOVANNI

Cognome..... MORANA

Qualifica..... PROFESSORE UNIVERSITARIO II FASCIA A TEMPO PIENO

Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI TORINO - DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... CONTRATTO DI CONSULENZA CON MERCK SERONO SPA (ANNO 2021)

..... CONTRATTO DI CONSULENZA CON BAYER (ANNO 2021) (RELAZIONE SU INVITO)

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

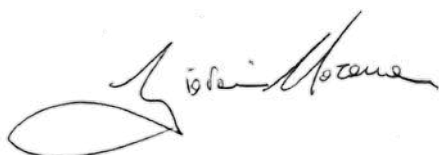
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..TORINO..... Data.16/02/2022.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARIO
Cognome..... MUTO
Qualifica..... Direttore UOC Neuro Radiologia
Ente di appartenenza..... AO Cordovelli

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Ilano Jllia Data 23.3.22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... PIERINA
Cognome..... NARAJA
Qualifica..... AIUTO - MEDICO RADIOTERAPIA ONCOLOGICA
Ente di appartenenza..... HUMANITAS RESEARCH HOSPITAL - IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: NO

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 27/6/22

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Roberta
Cognome: Rudà
Qualifica: Professore Associato di Neurologia, Dip. Neuroscienze Rita Levi Montalcini e
Direttore SSD Neuro-Oncologia AOU Città della Salute e della Scienza, Torino.
Ente di appartenenza: Università di Torino e AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Nessuna

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Nessuna

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Nessuno

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nessuno

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

UCB, Bayer, Novocure, Servier, CureVac

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Roberta Rudà

Data Torino, 31.01.2024





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

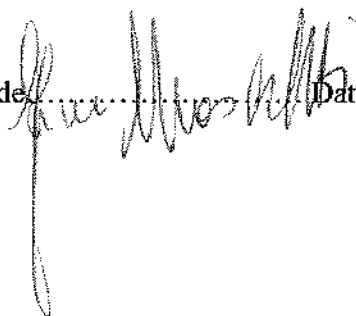
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

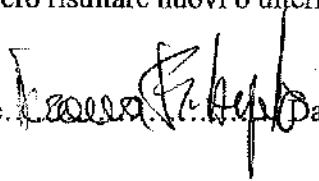
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ANTONINO CARULLO

Cognome... TRIAKOPOULOS

Qualifica... DIRUTTA MED. S.

Ente di appartenenza... UNIVERSITA' DI SIRACUSA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. S. RANNA Data. 17/6/2020

Adam E. Timp



Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Francesco Perrone
Presidente AIOM