

Linee guida per il trattamento di tumori cerebrali primitivi e metastatici degli adulti

Fondazione GIMBE*

Anche se rappresentano solo il 3% di tutte le neoplasie, i tumori cerebrali maligni primitivi sono responsabili del maggior numero di anni di vita persi rispetto ad altre neoplasie¹, visto che la sopravvivenza rimane bassa nonostante i progressi diagnostico-terapeutici (tabella 1). Tuttavia, si presume che sopravvivenza e qualità di vita potrebbero migliorare standardizzando l'assistenza attraverso l'implementazione di una linea guida (LG) nazionale. Oltre il 60% dei pazienti affetti da tumori cerebrali primitivi riceve una diagnosi incidentale nei servizi di emergenza-urgenza, piuttosto che nelle cure primarie o in setting specialistici². Le metastasi cerebrali rappresentano i tumori cerebrali più frequentemente identificati nell'ambito delle cure primarie.

Sebbene il trattamento dei tumori cerebrali sia generalmente gestito da team multispecialistici, le cure primarie rivestono un ruolo importante, in particolare nella gestione degli effetti cognitivi, fisici e mentali a lungo termine del tumore e della terapia (tabella 1).

Questo articolo sintetizza le più recenti raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sul trattamento di gliomi, meningiomi e metastasi cerebrali (figura 1)³. Le raccomandazioni riguardano in particolare il follow-up a lungo termine dei pazienti e le potenziali complicanze del trattamento più rilevanti per i professionisti delle cure primarie, in particolare i medici di medicina generale (MMG).

Le raccomandazioni del NICE sono basate su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili e su una esplicita considerazione della costo-efficacia. Quando le evidenze disponibili sono limitate, le raccomandazioni sono basate sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida – *Guideline Development Group* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

Le quattro aree della LG più rilevanti per i non specialisti sono:

- Bisogni assistenziali dei pazienti affetti da tumori cerebrali
- Valutazione neuroriabilitativa
- Effetti avversi del trattamento
- Programma di follow-up

1. Bisogni assistenziali dei pazienti affetti da tumori cerebrali

1.1. Valutare i bisogni assistenziali complessi

I tumori cerebrali sono unici nel modo in cui condizionano l'autopercezione dei pazienti perché interferiscono con le normali funzioni cerebrali. La LG enfatizza l'importanza della valutazione dei bisogni assistenziali relativi a questo aspetto.

- Essere consapevoli che i bisogni assistenziali dei pazienti affetti da tumori cerebrali rappresentano una sfida molto ardua in quanto, insieme alla disabilità fisica, il tumore e i relativi trattamenti possono condizionare:

- comportamento
- funzioni cognitive
- personalità

- Discutere bisogni assistenziali e sociali con il paziente affetto da tumore cerebrale e con familiari e caregiver, se opportuno. Tenere in considerazione la complessità dei potenziali bisogni assistenziali e sociali (psicologici, cognitivi, fisici, spirituali, emotivi) dei pazienti con ogni tipologia di tumore cerebrale e dei loro familiari e caregiver.

- Prevedere un tempo adeguato per discutere come il tumore cerebrale potrebbe comportare importanti cambiamenti nella vita del paziente e dei suoi familiari e caregiver per enucleare e discutere i bisogni assistenziali e sociali.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da media ad elevata da studi qualitativi]

Citazione. Fondazione GIMBE. Linee guida per il trattamento di tumori cerebrali primitivi e metastatici degli adulti. Evidence 2019;11(5): e1000197.

Pubblicato 30 maggio 2019

Copyright. © 2019 Fondazione GIMBE. Questo è un articolo open access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Tabella 1. Interventi sanitari suggeriti per tipologia di tumore e sopravvivenza mediana stimata

Tipo di tumore	Sopravvivenza mediana
Lunga sopravvivenza: necessità di assistenza a lungo termine per mantenere la qualità di vita	
Meningioma di grado I o II	10 anni
Glioma di grado II, mutazione IDH1	5-10 anni
Oligodendroglioma di grado III, mutazione IDH1, 1p19q codelezione, mutazione ATRX	5-10 anni
Aspettativa di vita limitata: rapida valutazione diagnostica e massima attenzione ad assistenza e supporto necessari mantenendo la qualità di vita	
Meningioma di grado III	1-5 anni
Gliomi di grado I della linea mediana, mutazioni dell'istone H3 K27M	1-2 anni
Glioma di grado II, IDH1 wild type	1-3 anni
Astrocitoma di grado III, mutazione di IDH1, 1p19q non-codelezione, mutazione ATRX	1-3 anni
Glioblastoma di grado IV	1-2 anni
Linfoma cerebrale primitivo del sistema nervoso centrale	1-2 anni
Recidiva dei precedenti	6-12 mesi
Metastasi cerebrali*:	
Non candidabile a trattamento chirurgico o a radioterapia stereotassica	2-6 mesi
Candidabile a trattamento chirurgico o a radioterapia stereotassica	6-18 mesi

IDH1 = isocitrato deidrogenasi 1

*I tassi di sopravvivenza variano significativamente in relazione alle terapie disponibili per il tumore primitivo, per il controllo della malattia a livello sistemico, la trattabilità e la dimensione delle lesioni craniche.

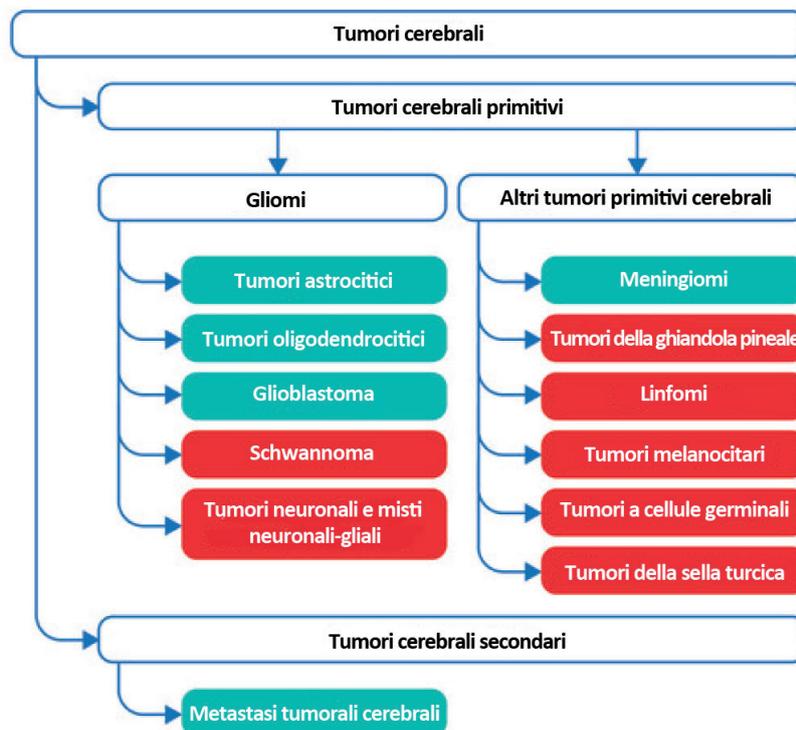


Figura 1. Tumori cerebrali inclusi nella linea guida (in azzurro) e non inclusi nella linea guida (in rosso)

1.2. Identificare un professionista sanitario di riferimento

Considerato che coordinare questi bisogni è molto complesso, per assistere il paziente con tumore cerebrale è fondamentale individuare una persona con cui discutere le sue preoccupazioni, generalmente identificata dai centri di cure secondarie o da centri di neuroscienze di terzo livello. Assicurarsi che il nominativo di questa persona sia chiaramente visibile su ogni documento medico del paziente, anche in quelli delle cure primarie, per un miglior coordinamento e supporto dei team di cure primarie e secondarie.

- Identificare un professionista sanitario responsabile di coordinare il supporto sanitario e sociale del paziente con tumore cerebrale e dei familiari e caregiver, per esempio una figura chiave (spesso un'infermiere con specifica competenza) come definito nella LGNICE sul miglioramento degli outcome per le persone con tumore cerebrale e altri tumori del sistema nervoso centrale⁴.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità elevata da studi qualitativi]

1.3. Condividere le informazioni

Spesso i pazienti affetti da tumore cerebrale non sono soddisfatti delle modalità con cui vengono loro fornite le informazioni⁵. La LG riconosce la rilevanza di modalità e tempi di comunicazione delle informazioni, ma chiarisce che alcune informazioni hanno un valore medico-legale rilevante e non devono essere tralasciate. Mentre gli specialisti formulano e spiegano al paziente la diagnosi e il trattamento, le figure non specialistiche spesso sono chiamate a fornire risposte sulle implicazioni per il futuro del paziente.

- Fornire informazioni al paziente affetto da tumore cerebrale e a familiari e caregiver, se opportuno:
 - in maniera realistica ed empatica
 - in forma adeguata (scritta e orale)⁶
 - nei momenti opportuni del percorso di cura
- Fornire e spiegare i risultati clinici (es. referti dei test di imaging e di analisi istologiche) al paziente affetto da tumore cerebrale e ai suoi familiari e caregiver il prima possibile.
- Spiegare al paziente che per legge è tenuto a notificare alla Motorizzazione Civile la sua patologia e le relative implicazioni per l'autorizzazione alla guida.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da media ad elevata da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

1.4. Valutazione neuroriabilitativa

Considerato che il NICE intende commissionare una LG sulla riabilitazione neurologica, la presente LG formula raccomandazioni solo sulla valutazione per la riabilitazione. L'invio del paziente ai servizi di neuroriabilitazione è effettuato principalmente dai professionisti dell'assistenza specialistica e ultraspecialistica, ma non sono escluse

richieste in tal senso da parte di MMG e di non specialisti.

- Richiedere una valutazione neuroriabilitativa relativa allo stato fisico, cognitivo ed emotivo del paziente con tumore cerebrale al momento della diagnosi e ad ogni fase del follow-up.
- Fornire al paziente con tumore cerebrale e a familiari e caregiver, se opportuno, informazioni relative all'accesso alla riabilitazione neurologica, spiegando quali funzioni può migliorare.
- Fornire ai pazienti con tumore cerebrale e a familiari e caregiver informazioni su:
 - opzioni di riabilitazione neurologica disponibili a livello locale sia in setting ospedalieri che ambulatoriali
 - modalità per ricevere una valutazione neuroriabilitativa.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Effetti avversi del trattamento

Il trattamento del tumore cerebrale può avere effetti avversi sia precoci, sia anche dopo mesi o anni. La tabella 2 riporta alcuni esempi di questi effetti tardivi, mentre il box 1 elenca le raccomandazioni formulate dal GDG per ridurre i rischi.

- Valutare il rischio individuale del paziente di sviluppare eventi avversi a lungo termine dopo il completamento della terapia, segnalandolo sulla documentazione riassuntiva del trattamento e fornendo spiegazioni al paziente stesso e a familiari e caregiver, se opportuno. *[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Box 1. Gestione del rischio di effetti tardivi della radioterapia

- Dopo radioterapia cranica: raccomandare uno stile di vita sano, con esercizio fisico, dieta equilibrata e cessazione del fumo (se il paziente è un fumatore) per ridurre il rischio di ictus.
- Rischio di ictus: verificare regolarmente i valori di pressione arteriosa sistemica, i valori di emoglobina glicata e il profilo lipidico (frequenza non specificata per mancato consenso)
- Rischio di declino cognitivo: considerare una valutazione neuropsicologica
- Rischio di danni alla vista: considerare una valutazione oftalmologica
- Rischio di ipoacusia: considerare una valutazione audiometrica
- Rischio di ipopituitarismo dopo radioterapia: valutare regolarmente la funzione endocrina*
- Ictus ischemico asintomatico**: inviare ai servizi stroke

*Evento frequente se l'ipofisi è sottoposta a significativa dose di radiazioni

**Identificato dalla risonanza magnetica durante il monitoraggio

Tabella 2. Esempi di effetti avversi precoci e tardivi dei trattamenti per i tumori cerebrali

	Precoci Durante la chemioterapia e per 4-6 settimane dopo la radioterapia	Tardivi Da mesi ad anni dopo la terapia
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Astenia • Ipoacusia temporanea o permanente • Cefalea e nausea • Dermopatie (dermatiti) • Otiti esterne e medie • Disgeusia/ageusia • Anoressia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipopituitarismo • Declino cognitivo • Necrosi cerebrale focale attinica (epilessia, deficit focali), generalmente dopo 3 anni della terapia • SMART (attacchi emicranici ictus-like) (>4 anni dopo la terapia) • Ictus da vasculite attinica (>4 anni dopo la terapia) • Tumori maligni secondari (1% in 10-20 anni) • Cavernoma (>5 anni dopo la terapia) • Cataratta (>10 anni dopo la terapia) • Infertilità (per irradiazioni cranio-spinali o che coinvolgono l'ipofisi) • Ipoacusia/anacusia
Chemioterapia		
Temozolomide, lamustina, procarbazine, vincristina	<ul style="list-style-type: none"> • Mielotossicità 	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilità
Procarbazine (raramente vincristina)	<ul style="list-style-type: none"> • Epilessia 	-
Procarbazine, vincristina	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatie: parestesie, dolore o ipostenia • Neuropatie dei nervi cranici • Neuropatia autonoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Tutte le neuropatie precoci potrebbero impiegare molti mesi per regredire
Temozolomide	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea, vomito, cefalea, fatica, stipsi, rash 	
Procarbazine	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea, vomito, sonnolenza 	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilità
Lamustina, carmustina	-	<ul style="list-style-type: none"> • Tossicità polmonare
Vincristina	<ul style="list-style-type: none"> • Iponatriemia 	-

Box 2. Rivalutazione clinica dei pazienti con glioma

Grado I

Test di imaging a 12 mesi, poi considerare:

- Dimissione se non evidenza radiologica di tumore, tranne che nel caso di un astrocitoma pilocitico completamente resecato
- Controlli con test di imaging ad intervalli di tempo crescente per 15 anni per gli astrocitomi pilocitici completamente resecati
- Test di imaging ogni 1-3 anni per il resto della vita se il tumore è visibile

Grado II, mutazione IDH1, 1p19q non-codeletion; Grado II, 1p19q codeletion; Grado III, 1p19q codeletion

- Nei primi due anni dopo il trattamento: test di imaging a 3 mesi e poi ogni 6 mesi
- Anni 2-4: test di imaging ogni anno
- Anni 5-10: test di imaging ogni 1-2 anni
- Dopo il 10° anno: considerare test di imaging ogni 1-2 anni

Grado II, IDH1 wild type; Grado III, 1p19q non-codeletion; Grado IV (glioblastoma)

- Nei primi 2 anni dopo il trattamento: test di imaging ogni 3-6 mesi
- Anni 2-4: test di imaging ogni 6-12 mesi
- Anni 5-10: test di imaging ogni anno
- Dopo il 10° anno: considerare test di imaging ogni 1-2 anni

Box 3. Rivalutazione clinica dei pazienti con meningioma

Grado I, non residuo tumorale

- Per il primo anno dopo il trattamento: test di imaging al 3° mese
- Anni 1-3: test di imaging ogni anno
- Anni 4-9: test di imaging ogni 2 anni
- Oltre il 9° anno: valutare l'interruzione del follow-up

Grado I, residuo tumorale*

- Per il primo anno dopo il trattamento: test di imaging al 3° mese
- Anni 1-5: test di imaging ogni anno
- Anni 6-9: test di imaging ogni 2 anni
- Oltre il 9° anno: valutare l'interruzione del follow-up

Grado I, dopo radioterapia

- Per il primo anno dopo il trattamento: test di imaging al 6° mese
- Anni 1-3: test di imaging ogni anno
- Anni 4-9: test di imaging ogni 2 anni
- Dopo il 9° anno: valutare l'interruzione del follow-up

Grado II

- Per il primo anno dopo il trattamento test di imaging al 3° mese, poi dopo 3-6 mesi
- Anni 1-5: test di imaging ogni anno
- Anni 6-9: test di imaging ogni 2 anni
- Dopo il 9° anno: valutare l'interruzione del follow-up

Grado III

- Per i primi 2 anni dopo il trattamento: test di imaging ogni 3-6 mesi
- Anni 3-5: test di imaging ogni 6-12 mesi
- Dopo il 6° anno: test di imaging ogni anno

Meningioma asintomatico incidentale

- Test di imaging a 12 mesi; in assenza di cambiamenti, valutare l'interruzione del follow-up o la ripetizione del test di imaging a 5 anni

3. Follow-up di routine

Il GDG si è confrontato sui molteplici ruoli del follow-up, inclusi il supporto proattivo dei pazienti con tumore cerebrale e l'identificazione precoce della recidiva di malattia o di una sua progressione. Sono stati inoltre discussi i rischi relativi ad un eccesso di visite ospedaliere e di indagini strumentali.

Considerato che i programmi di follow-up sono estremamente variabili, la LG fornisce le raccomandazioni per il follow-up del glioma, delle metastasi cerebrali e dei meningiomi (box 2-4), che consentono una prima pianificazione e in particolare definire la frequenza dei test di imaging necessari per la sorveglianza.

La LG affronta vantaggi e svantaggi di regimi di

follow-up più intensivi (ad esclusione dei pazienti con sintomatologia attiva): questi sono descritti nel box 5 e possono rappresentare la base per una discussione con i pazienti sulla frequenza del follow-up.

La raccomandazione più rilevante è rivolta ai professionisti sanitari non specialisti e sottolinea come ogni cambiamento di segni o sintomi neurologici deve essere considerato come suggestivo di recidiva del tumore e richiede un contatto urgente con il centro dove il paziente è stato trattato inizialmente, o con un centro di terzo livello, se indicato:

- Effettuare una rivalutazione clinica, con test di imaging appropriati, per i pazienti con metastasi cerebrali ogni volta che sperimentano cambiamenti di segni o sintomi neurologici o ne sviluppano di nuovi. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Box 4. Rivalutazione clinica dei pazienti con metastasi cerebrali

- Per il 1° anno dopo il trattamento: test di imaging ogni 3 mesi
- Per il 2° anno: test di imaging ogni 4-6 mesi
- Dopo il 2° anno: test di imaging ogni anno

Box 5. Vantaggi e svantaggi di un follow-up più intenso dei pazienti con metastasi cerebrali

Vantaggi

- Possibile identificazione precoce di una recidiva, che potrebbe comportare un maggior numero di opzioni terapeutiche o consentire il trattamento in fase asintomatica.
- Possibilità di fornire informazioni al paziente su decorso e prognosi della malattia.
- Alcuni pazienti potrebbero sentirsi rassicurati da test di imaging più frequenti e da maggiori controlli. Questo potrebbe fornire l'opportunità di identificare i bisogni assistenziali del paziente e di familiari e caregiver (es. necessità di supporto psico-sociale ed effetti avversi tardivi del trattamento).

Svantaggi

- Assenza di evidenze che dimostrano che l'identificazione precoce di una recidiva migliori gli outcome.
- Aumento dell'ansia quando i test di imaging mostrano cambiamenti di significato incerto.
- Alcuni pazienti possono trovare stressante doversi sottoporre a frequenti test di imaging e controlli. Possibili costi finanziari rilevanti per il tempo non dedicato al lavoro e/o necessario agli spostamenti.
- Un maggior numero di test di imaging e di visite di follow-up richiedono rilevanti risorse.

4. Potenziali ostacoli all'implementazione

Il GDG riconosce che i pazienti affetti da tumore cerebrale e i lungosopravvissenti richiedono programmi socio-sanitari per i quali il coordinamento tra i servizi può rappresentare una rilevante criticità.

5. Raccomandazioni per la ricerca futura

Il GDG ha identificato varie aree in cui non è stato possibile formulare raccomandazioni a causa della mancanza di evidenze di elevata qualità e, pertanto, ha identificato cinque aree prioritarie per ricerca.

- L'aggiunta di temozolomide adiuvante alla radioterapia, migliora la sopravvivenza dei pazienti con glioma di II grado IDH wild type?
- Un'assistenza di supporto integrata con l'assistenza standard migliora gli outcome dei pazienti con glioma a basso grado di malignità?
- Un accesso precoce ai servizi di cure palliative, rispetto all'assistenza oncologica standard, migliora l'outcome dei pazienti affetti da glioblastoma?
- Dopo il trattamento, la precoce identificazione delle recidive migliora la sopravvivenza e altri outcome del glioma, stratificato per indagini molecolari?
- Nel meningioma di I grado non completamente resecato la radioterapia immediata è più efficace rispetto a quella differita?

Di queste, una è particolarmente rilevante per le cure primarie: "La diagnosi precoce di recidiva dopo il trattamento migliora la sopravvivenza/esiti complessivi nel glioma, stratificato per mutazioni molecolari?" Il GDG ha deciso di dare priorità alla ricerca sul glioma in quanto rappresenta il sottotipo più frequente di tumore cerebrale primario.

Ulteriori studi sono necessari per stabilire il trade-off tra l'identificazione precoce della recidiva e i danni derivanti dall'aumento degli oneri per i pazienti e per i professionisti delle cure primarie per screening più frequenti nel caso di cambiamenti dei sintomi e segni neurologici.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia Simone Quintana (Medico, Scuola di specializzazione in Neurologia, Università di Parma) per la traduzione in lingua italiana.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirkby NF, Jefferies SJ, Jena R, Burnet NG. A mathematical model of the treatment and survival of patients with high-grade brain tumours. *J Theor Biol* 2007;245:112-24.
2. Ellis-Brookes L, McPhail S, Ives A, et al. Routes to diagnosis for cancer - determining the patient journey using multiple routine data sets. *Br J Cancer* 2012;107:1220-6.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Brain tumours (primary) and brain metastases in adults. July 2018. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng99. Ultimo accesso: 30 maggio 2019

4. National Institute for Health and Care Excellence. Improving outcomes for people with brain and other central nervous system tumours (cancer service guideline 10). June 2006. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/csg10. Ultimo accesso: 30 maggio 2019

5. Cavers D, Hacking B, Erridge SC, Morris PG, Kendall M, Murray SA. Adjustment and support needs of glioma patients and their relatives: serial interviews. *Psychooncology* 2013;22:1299-305.

6 National Institute for Health and Care Excellence. Patient experience in adult NHS services: improving the experience of care for people using adult NHS services. February 2012. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg138. Ultimo accesso: 30 maggio 2019