



TUMORI CEREBRALI

Glioblastoma e astrocitoma di alto grado

Copyright © 2024 Associazione IRENE ODV

Sede legale: Via Giovanni Pierluigi da Palestrina 47 – 00193 Roma, CF: 97322090586

Sede Operativa: Segreteria Neuro-oncologia Istituto Regina Elena Via E. Chianesi 53 00144 Roma

Tel. 0652662740, email: segreteria@associazioneirene.it, website: www.associazioneirene.it

Credits:

I nostri ringraziamenti vanno alla ABTA (American Brain Tumor Association) per averci consentito di utilizzare i suoi documenti e di adattarli alla realtà italiana, al nostro Servizio Sanitario, alla cultura e alle specificità dei pazienti italiani e dei loro caregiver.

Questa pubblicazione non intende sostituire la consulenza medica professionale e non fornisce consulenza sui trattamenti o sulle condizioni dei singoli pazienti. Tutte le decisioni sanitarie e terapeutiche dovrebbero essere prese in consultazione con il tuo medico o i tuoi medici, utilizzando le tue specifiche informazioni mediche. Questa pubblicazione non contiene alcuna raccomandazione di prodotto, trattamento, medico o di ospedale.

SOMMARIO

INTRODUZIONE	2
TIPO DI TUMORE	2
LOCALIZZAZIONE DEL TUMORE	3
GRADO DEL TUMORE.....	4
INCIDENZA	4
CAUSE	5
SINTOMI.....	6
DIAGNOSI	7
TRATTAMENTI.....	11
CURE PALLIATIVE.....	18
SPERIMENTAZIONI CLINICHE.....	19
RECIDIVA.....	19
PROGNOSI.....	23
PROSPETTIVE FUTURE	25
L'ASSOCIAZIONE IRENE	30

INTRODUZIONE

Questo opuscolo riguarda il glioblastoma (noto anche come glioblastoma multiforme o astrocitoma di grado IV) e l'astrocitoma anaplastico (noto anche come astrocitoma di grado III o astrocitoma di alto grado), che appartengono a un gruppo di tumori cerebrali primitivi chiamati gliomi. I tumori cerebrali primitivi iniziano nel cervello¹ e raramente si diffondono ad altri organi.² I gliomi sono uno dei tipi più comuni di tumori cerebrali.^{1,3} Sebbene esistano diversi tipi di gliomi, in questa pubblicazione ne vengono trattati solo due: i glioblastomi e gli astrocitomi anaplastici (che si riferiscono a forme di aspetto cellulare fortemente anormale). Entrambi sono considerati tumori maligni.

TIPO DI TUMORE

I gliomi sono classificati in base al loro aspetto al microscopio.⁴ Si ritiene che i glioblastomi e gli astrocitomi anaplastici originino da cellule gliali chiamate astrociti.^{5,6} Per questo motivo i glioblastomi a volte sono stati definiti astrocitomi di grado IV.⁵ Tuttavia, la loro origine esatta è ancora sconosciuta.¹

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha sviluppato un sistema di classificazione dei tumori cerebrali. Nel 2016 l'OMS ha classificato il glioblastoma e l'astrocitoma anaplastico nei seguenti sottotipi genetici:⁷

- IDH-mutato
- IDH-wild type (non-mutato)
- IDH NOS (non altrimenti specificato)

IDH sta per isocitrato deidrogenasi. Se è presente una mutazione (un cambiamento in un gene) specificamente nel gene IDH, il tumore è considerato IDH-mutato.⁴ Se non esiste alcuna mutazione, il tumore è classificato come IDH-wild type. IDH NOS, che sta per "non altrimenti specificato", significa che il tipo di mutazione IDH non è chiaro.³ Nel 2016, l'OMS ha ulteriormente suddiviso il glioblastoma IDH-wild type in glioblastoma epitelioido, glioblastoma a cellule giganti e gliosarcoma.⁷

Nel 2021 l'OMS ha nuovamente aggiornato la classificazione dei tumori del SNC, incorporando le nuove conoscenze acquisite da ulteriori marcatori molecolari e nuove tecniche diagnostiche. I tumori sono ora elencati come "Tumori del SNC grado 1-4" con la presenza o l'assenza di mutazione IDH, un

fattore chiave nella classificazione del glioma. Questo aggiornamento offre una maggiore flessibilità nell'uso del grado in relazione al tipo di tumore e serve per enfatizzare le somiglianze biologiche all'interno dei tipi di tumore invece del comportamento clinico. Pertanto, questa modifica alla classificazione del tipo di tumore ha sostituito il termine astrocitoma anaplastico con astrocitoma IDH-mutato, grado 3, e il glioblastoma con glioblastoma IDH-wild type, grado 4, e astrocitoma IDH-mutato, grado 4.

Questo opuscolo utilizzerà le classificazioni tumorali del 2016, perché queste sono ancora largamente applicate nella pratica medica.

In passato, la diagnosi dei tumori cerebrali si basava più che altro sull'aspetto delle cellule tumorali al microscopio. Anche se queste informazioni sono ancora importanti, oggi è più comune includere le informazioni genetiche o molecolari di un tumore per contribuire alla diagnosi.⁸

Per il glioblastoma e l'astrocitoma anaplastico, la scoperta della mutazione nel gene IDH può portare a una diagnosi più accurata, può aiutare a determinare un'opzione per il trattamento della malattia, per la prognosi (la possibilità di guarigione o di sopravvivenza da una malattia) e può prevedere la risposta al trattamento.^{8,9}

Per i pazienti a cui è stato diagnosticato un glioblastoma o un astrocitoma anaplastico, è importante sottoporre il tumore a test molecolari per determinare la diagnosi secondo l'attuale sistema di classificazione. I parametri molecolari sono stati aggiunti all'aggiornamento 2021 dell'OMS come biomarcatori per classificare e stimare ulteriormente la prognosi di questi tumori.

LOCALIZZAZIONE DEL TUMORE

Il glioblastoma e l'astrocitoma anaplastico si localizzano più comunemente nel cervello, la parte più grande dell'encefalo, divisa in quattro lobi: frontale, parietale, temporale, occipitale.

Il glioblastoma e l'astrocitoma anaplastico IDH-mutato si trovano comunemente nei lobi frontali,⁷ che controllano il ragionamento, le emozioni, la risoluzione dei problemi, il linguaggio e il movimento.¹

Il glioblastoma IDH-wild type si manifesta tipicamente nel lobo temporale, seguito dal lobo parietale, dal lobo frontale e dal lobo occipitale.⁷ Il lobo

temporale elabora la percezione uditiva, la comprensione del linguaggio, la memoria visiva, dichiarativa, l'affettività e i ricordi.¹ Il lobo parietale elabora principalmente informazioni sensoriali come il tatto, la temperatura e il dolore. Il lobo occipitale controlla la visione.

GRADO DEL TUMORE

Nel 2016 l'OMS ha utilizzato un sistema di classificazione con una scala da I a IV per i tumori cerebrali. In generale, all'aumentare del grado, la prognosi peggiora. Il grado del tumore determina le opzioni di trattamento.

Sebbene il glioblastoma sia un tumore di grado IV e l'astrocitoma anaplastico di grado III,⁷ sono entrambi considerati gliomi di alto grado.³ Ciò significa che sono entrambi generalmente a crescita rapida e aggressivi, ma il glioblastoma è più aggressivo dell'astrocitoma anaplastico.¹

Gli aggiornamenti dell'OMS per il 2021 sono passati dalla classificazione in numeri romani (I, II, III, IV) a quella araba (1, 2, 3, 4), come avviene attualmente per tutti gli altri tumori.

Il glioblastoma IDH-wild type è un tumore di grado 4. L'astrocitoma mutato IDH può essere un tumore di grado 2, 3 o 4. I gradi 3 e 4 sono considerati gliomi di alto grado. Ciò significa che entrambi sono generalmente a crescita rapida e aggressivi, ma il glioblastoma di tipo IDH-wild type è più aggressivo di un astrocitoma IDH-mutato di grado 3 o 4.

Conoscere il grado, il sottotipo e la localizzazione del glioma di alto grado attraverso l'analisi molecolare aiuta il paziente e il medico a prendere decisioni terapeutiche più consapevoli.

INCIDENZA

L'incidenza si riferisce alla frequenza con cui una malattia si manifesta.

I glioblastomi rappresentano quasi il 15% di tutti i tumori cerebrali primitivi. Sono più comuni negli adulti e di solito si manifestano in persone leggermente più anziane. L'età mediana alla diagnosi è di 65 anni e le percentuali più alte si registrano nei soggetti di età compresa tra 75 e 84 anni. Sebbene questi tumori si trovino sia negli uomini che nelle donne, tendono a manifestarsi più spesso

negli uomini. I glioblastomi sono rari nei bambini. Rappresentano solo il 3% dei tumori cerebrali primitivi nei bambini e negli adolescenti.¹⁰

Gli astrocitomi anaplastici rappresentano quasi il 2% di tutti i tumori cerebrali primitivi.¹³ Sono più comuni negli adulti, l'età mediana alla diagnosi è di 53 anni. Gli astrocitomi anaplastici sono distribuiti in modo più uniforme nei due sessi rispetto ai glioblastomi, ma sono ancora leggermente più frequenti negli uomini. Gli astrocitomi anaplastici sono ancora più rari nei bambini e negli adolescenti rispetto ai glioblastomi, con un numero di casi quasi pari alla metà.¹⁴

In Italia si stima che ogni anno a 2.000 persone venga diagnosticato un glioblastoma; a circa 300 viene diagnosticato un astrocitoma anaplastico.

CAUSE

Come per altri tipi di tumori cerebrali, la causa esatta della maggior parte dei glioblastomi e degli astrocitomi anaplastici è sconosciuta.⁵ Gli scienziati hanno identificato anomalie nei geni di diversi cromosomi che potrebbero avere un ruolo nello sviluppo dei tumori cerebrali. Ma non è ancora chiaro cosa provochi la trasformazione di cellule cerebrali normali in cellule tumorali anormali.¹⁶

Tutto ciò che può aumentare la probabilità di sviluppare un tumore cerebrale è chiamato fattore di rischio.¹⁷ I fattori di rischio spesso influenzano lo sviluppo di un tumore cerebrale, ma non ne causano direttamente lo sviluppo. Alcune persone con molti fattori di rischio non si ammalano mai di tumore al cervello, mentre altre, senza alcun fattore di rischio, sviluppano un tumore al cervello. Tra i fattori di rischio che possono aumentare la probabilità di sviluppare un glioblastoma o un astrocitoma anaplastico vi sono l'esposizione a radiazioni, come i raggi X, e rare malattie genetiche.^{5,6}

Tra queste ultime vi sono la sindrome di Li-Fraumeni, la neurofibromatosi e la sindrome di Turcot.^{8,9} Ma sono pochissimi i pazienti con una malattia genetica che aumenta la possibilità di sviluppare uno di questi gliomi di alto grado.

La ricerca internazionale, nonostante i numerosi studi, non ha collegato fattori ambientali o professionali, come l'esposizione a radiazioni elettromagnetiche o ad alcune sostanze chimiche, o l'utilizzo della telefonia cellulare o traumi cranici, alla crescita di gliomi di alto grado, ma continua a studiare questa possibilità.^{8,9}

SINTOMI

Quando un glioma di alto grado cresce, si diffonde nel tessuto cerebrale normale, aumentando la pressione sul cervello ⁴⁻⁶ o interrompendo le connessioni tra le cellule cerebrali normali. I sintomi sono il risultato di questa pressione e dell'interferenza con le funzioni cerebrali. In generale, i segni più comuni del glioblastoma e dell'astrocitoma anaplastico sono crisi epilettiche, mal di testa e problemi cognitivi legati al pensiero, all'apprendimento, alla concentrazione, alla memoria, alla risoluzione dei problemi e al processo decisionale.⁴⁻⁶ Le crisi epilettiche e il mal di testa si verificano in circa la metà dei pazienti con un glioma di alto grado.^{4,8} Altri sintomi generali includono nausea/vomito, problemi alla vista e affaticamento (stanchezza anche dopo aver dormito).^{5,6}

Ogni persona sperimenterà sintomi unici o diversi a seconda della localizzazione e delle dimensioni del tumore.^{5,6,8} La localizzazione di un tumore è legata ai sintomi che una persona può avere perché i lobi del cervello controllano funzioni diverse. Sebbene i lobi frontali e temporali siano le sedi più comuni del glioblastoma e dell'astrocitoma anaplastico, questi tumori possono essere localizzati in qualsiasi parte del cervello.⁷

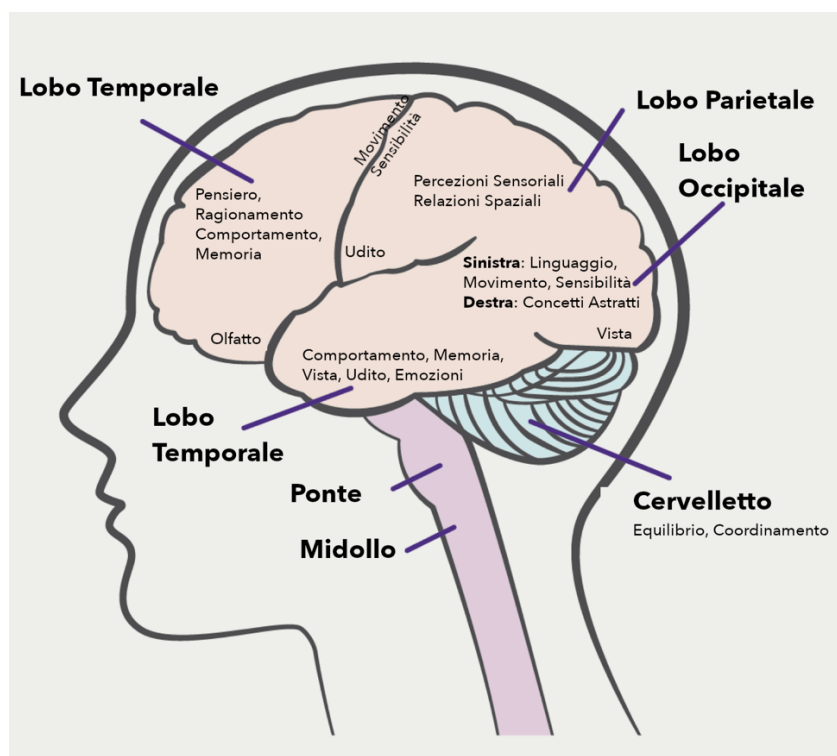
I tumori del lobo frontale possono causare:⁶

- Problemi di memoria
- Cambiamenti nella personalità e nel comportamento
- Debolezza o paralisi muscolare
- Stanchezza / fatigue

I tumori del lobo temporale possono causare:^{6,18}

- Convulsioni
- Problemi di memoria
- Problemi di coordinamento
- Problemi di linguaggio, udito e vista

I gliomi di alto grado di grandi dimensioni tendono ad essere associati a un forte rigonfiamento del cervello in prossimità del tumore (conosciuto come edema) ed all'incremento della pressione intracranica causata dalla crescita del tumore (nota come effetto massa).⁸



Funzioni dei lobi del cervello.

Alcune persone non presentano alcun sintomo e ricevono la diagnosi di tumore cerebrale in base ai risultati di esami effettuati per altri motivi, come traumi o emicranie. Si tratta di una diagnosi accidentale. Altre persone hanno sintomi che peggiorano nel corso di giorni o settimane, inducendole a cercarne la causa ed il relativo trattamento.⁸

Comunica al tuo medico tutti i sintomi, perché queste informazioni possono aiutare a definire una diagnosi e un piano di trattamento per alleviare i sintomi.¹⁸

DIAGNOSI

I medici utilizzano diversi tipi di test per individuare, o diagnosticare, un tumore cerebrale e scoprire di che tipo si tratta e in quale parte del cervello è localizzato.¹⁹ I test sono spesso eseguiti da diversi specialisti che fanno parte del team sanitario.

Esame neurologico

Dopo aver raccolto un'anamnesi approfondita del paziente, il medico esegue un esame fisico.^{8,19} Gli esami neurologici verificano i movimenti oculari, la vista,

l'udito, l'equilibrio, la coordinazione e i riflessi del paziente, nonché le capacità cognitive, come la consapevolezza, l'attenzione, il linguaggio, la memoria e il giudizio. Questi esami, che servono a determinare quale parte del cervello il tumore stia colpendo, sono in genere eseguiti da un neuropsicologo clinico, uno psicologo specializzato nella comprensione del rapporto tra cervello e comportamento.

Immagini diagnostiche

Spesso viene ordinata prima una tomografia computerizzata (TC), una forma di diagnostica per immagini, che è molto utile per identificare la presenza del tumore. Ma la risonanza magnetica (RM) è l'esame preferito per valutare ulteriormente i tumori cerebrali, perché è più sensibile della TC per identificare alcune caratteristiche importanti.^{4,8} I pazienti con pacemaker o altre parti metalliche artificiali di solito non possono sottoporsi a una RM, per cui si sottopongono a una TC ma le nuove generazioni di dispositivi risultano essere compatibili con la RM.⁸ Questi esami di diagnostica per immagini possono essere utilizzati con o senza contrasto, che è un colorante che rende le immagini scansionate più chiare.¹⁶

La tomografia a emissione di positroni (PET) e la spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (NMR), altre due forme di imaging, possono aiutare a identificare i glioblastomi in casi difficili, come quelli che comportano necrosi da radiazioni (morte di tessuti sani causata dalla radioterapia) o emorragia intracranica (emorragia nel cervello).⁹

Biopsia

Anche se gli esami di diagnostica per immagini possono dare al medico un'idea del tipo di tumore, per avere la certezza della diagnosi è sempre necessaria una biopsia o una resezione chirurgica.⁴ Durante la biopsia, il neurochirurgo (un medico specializzato in chirurgia del sistema nervoso) rimuove chirurgicamente un piccolo pezzo di tessuto tumorale e invia il campione a un patologo che lo esaminerà al microscopio. Il patologo indicherà il tipo e il grado del tumore in un referto patologico inviato al neurochirurgo. Quando il neurochirurgo rimuove l'intero tumore, o quasi, per inviarlo agli esami patologici, si parla di resezione chirurgica.¹⁶

Se il tumore non può essere raggiunto chirurgicamente o se il paziente non è abbastanza sano per sottoporsi a un intervento chirurgico, il neurochirurgo

può eseguire una biopsia stereotassica, che utilizza un computer e un dispositivo di scansione tridimensionale per guidare la rimozione del tessuto per la biopsia.⁹

Test molecolari

I medici utilizzano sempre più spesso i test molecolari per diagnosticare i gliomi di alto grado, in quanto rilevano determinate mutazioni o biomarcatori presenti in entrambi i tipi di tumore: glioblastoma e astrocitoma anaplastico.⁸

Un biomarcatore è un gene, una proteina o un'altra molecola che si trova nel sangue, in altri fluidi corporei o nei tessuti e che può essere un segno di una condizione o di una malattia sottostante; la mutazione IDH è un biomarcatore.

Tutti i pazienti affetti da astrocitoma anaplastico e glioblastoma devono essere sottoposti al test per la mutazione IDH, al fine di determinare il sottotipo di tumore. Questo test viene eseguito con una colorazione immunoistochimica (IHC). Se la colorazione è negativa per la mutazione IDH, allora deve essere eseguito il sequenziamento genico per l'astrocitoma anaplastico e per i pazienti più giovani (sotto i 55 anni) con glioblastoma.

Il sequenziamento di pazienti di età superiore a 55 anni di età con glioblastoma non è necessario perché le mutazioni IDH si verificano raramente in questa fascia di età. Il sottotipo IDH-wild type si trova in circa il 90% di tutti i casi di glioblastoma, mentre il sottotipo IDH-mutato costituisce il restante 10%.⁷

Oltre a contribuire alla diagnosi, la conoscenza del sottotipo di tumore può aiutare il medico a selezionare le migliori opzioni terapeutiche e a comprendere la risposta del tumore a determinati trattamenti.^{8,9,20}

Per esempio, i pazienti con glioblastomi più grandi dovrebbero essere analizzati anche per lo stato di metilazione del promotore MGMT (che sta per O6-metilguanina-DNA metiltransferasi)⁸; alcuni pazienti hanno tumori MGMT metilati e altri hanno tumori MGMT non metilati. I ricercatori hanno scoperto che i tumori MGMT-metilati tendono a rispondere meglio alla chemioterapia.²⁰

Parla con il tuo medico dell'esecuzione di test molecolari, che sono fondamentali per una diagnosi accurata.

I test molecolari possono comportare l'esecuzione di un esame del sangue o l'invio di un campione di tessuto presso un laboratorio specializzato.²¹ Mentre la diagnosi di base è spesso disponibile entro una settimana, ulteriori test molecolari possono richiedere diverse settimane.

Classificazione del tumore

I tumori cerebrali primitivi, a differenza di altri tipi di cancro, sono classificati piuttosto che stadiati perché generalmente non si diffondono in altre parti del corpo. Infatti, lo stadio del tumore indica dove le cellule tumorali si sono spostate nell'organismo. Il grado del tumore, invece, indica l'aspetto delle cellule tumorali quando vengono osservate al microscopio.¹⁶ Utilizzando il sistema di classificazione dell'OMS da I a IV, più alto è il grado, meno normali appaiono le cellule e più rapida è la crescita del tumore.

Il glioblastoma e l'astrocitoma anaplastico sono considerati, rispettivamente, tumori di grado IV e III.⁷ Il grado IV è il grado più alto in cui un tumore può essere classificato. Questi gliomi di alto grado crescono più rapidamente dei gliomi di basso grado (grado I e II).¹ Il glioblastoma è il tipo di glioma più aggressivo.⁹

Come promemoria, nel 2021 l'OMS ha deciso di passare dalla classificazione in numeri romani (I, II, III, IV) a quella araba (1, 2, 3, 4), come avviene attualmente per tutti gli altri tumori. Questo cambiamento potrebbe richiedere del tempo per essere pienamente integrato nella pratica.

La diagnosi iniziale di glioma può cambiare in glioblastoma o astrocitoma anaplastico al termine della biopsia/resezione chirurgica e dei risultati degli esami.

TRATTAMENTI

In generale, le attuali opzioni terapeutiche (spesso definite standard di cura) per il glioblastoma e l'astrocitoma anaplastico sono la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia.^{20,22} In genere, questi trattamenti vengono utilizzati in combinazione.

Le opzioni di trattamento dipendono da molti fattori. Tra questi vi sono:^{6,23}

- Dimensioni, tipo e grado del tumore
- Dove si trova il tumore
- Se il tumore ha invaso altre parti del cervello
- Mutazioni genetiche e biomarcatori trovati nelle cellule tumorali
- Sintomi causati dal tumore
- Possibili effetti collaterali del trattamento
- Trattamenti precedenti
- L'età, lo stato di salute generale e le preferenze terapeutiche del paziente
- Prognosi

Sebbene i progressi medici e chirurgici degli ultimi due decenni abbiano migliorato i tassi di sopravvivenza e la qualità di vita delle persone affette da glioblastoma o astrocitoma anaplastico,²³ attualmente non esiste una cura per questi gliomi di alto grado.^{4,9} Pertanto, gli obiettivi del trattamento possono essere eliminare o controllare il tumore, alleviare i sintomi, migliorare il funzionamento, prolungare la vita e/o fornire comfort.

Indipendentemente dal tipo di trattamento scelto dal paziente, il follow-up è essenziale. Durante il trattamento, i pazienti dovrebbero sottoporsi a una risonanza magnetica dell'encefalo ogni due o tre mesi per valutare l'efficacia della terapia.^{16,23} In genere, con il passare del tempo le risonanze magnetiche dovranno essere ripetute con minore frequenza.

Discuti con il medico i tuoi obiettivi di trattamento e di qualità di vita, valutando i benefici e i rischi della chirurgia e delle altre opzioni terapeutiche.

Chirurgia

La chirurgia rimane il primo passo nel trattamento del glioblastoma e dell'astrocitoma anaplastico. L'intervento chirurgico ha lo scopo di:^{9,16}

Ottenere tessuto tumorale per la diagnosi e la pianificazione del trattamento (se non è già stata effettuata una biopsia).

- Rimuovere la maggior quantità possibile di tumore
- Ridurre i sintomi causati dal tumore
- Prolungare la sopravvivenza
- Ridurre la necessità di corticosteroidi

Grazie ai recenti progressi della medicina, sono disponibili molti strumenti per aiutare il neurochirurgo a rimuovere chirurgicamente gran parte del tessuto neoplastico che è possibile asportare.^{8,9} Questi includono strumenti di mappatura cerebrale, dispositivi di imaging potenziati e coloranti speciali.

Quando l'intero tumore viene asportato, l'intervento viene chiamato "intervento di resezione totale radicale".¹⁶ Tuttavia, alcuni tumori non possono essere completamente rimossi a causa della loro posizione. In particolare, i gliomi di alto grado sono difficili da rimuovere completamente perché il tumore cresce con ramificazioni simili a tentacoli in diverse aree del cervello.^{4,24}

Il tumore potrebbe essere difficile da raggiungere o vicino a un'area vitale del cervello che, se danneggiata, potrebbe influire sulla salute, movimento, la sensibilità o la parola del paziente.⁴

Oppure il paziente potrebbe non essere un buon candidato per l'intervento chirurgico a causa di problemi di salute preesistenti. L'asportazione di una parte del tumore è chiamata resezione subtotale.¹⁶

Dopo l'intervento chirurgico, i pazienti devono essere sottoposti a una risonanza magnetica entro pochi giorni per determinare la quantità di tumore asportata.^{9,16} Gli studi hanno dimostrato che i pazienti con gliomi di alto grado sottoposti a resezione totale hanno avuto esiti migliori rispetto ai pazienti con glioma di alto grado che hanno subito una resezione subtotale.^{8,9}

Gli effetti collaterali comuni dell'intervento chirurgico includono dolore, edema e cicatrici, cefalea e dolore al cuoio capelluto.¹⁶ Gli effetti collaterali più rari includono infezioni, emorragie importanti, trombosi, convulsioni e danni cerebrali.

Radioterapia

Nella maggior parte dei casi, il medico consiglierà la radioterapia per rallentare o arrestare la crescita del glioblastoma o dell'astrocitoma anaplastico.¹⁶ Sebbene durante l'intervento chirurgico possa sembrare che l'intero tumore sia stato rimosso, le cellule tumorali possono essere cresciute nel tessuto cerebrale circostante e porzioni di tessuto tumorale sub-millimetriche potrebbero rimanere inosservate; sono troppo piccole per essere viste con la risonanza magnetica o per essere rimosse durante l'intervento chirurgico.^{4,8}

La radioterapia utilizza raggi ad alta energia molto focalizzati (raggi X, fotoni o protoni) per uccidere le cellule tumorali che rimangono nel cervello.¹⁶ Un medico specializzato nella pianificazione del trattamento radioterapico è chiamato radioterapista oncologo.

Il tipo di radiazione più comunemente utilizzato per trattare i gliomi di alto grado è noto come radioterapia a fasci esterni (EBRT).^{16,23} Esistono diversi metodi per effettuare l'EBRT, ma tutti prevedono l'utilizzo di una macchina per erogare le radiazioni attraverso la pelle direttamente al glioma di alto grado. Tutte queste tecniche erogano una quantità precisa di radiazioni al tumore e limitano la quantità di radiazioni ai tessuti cerebrali sani che lo circondano.^{16,23} A seconda delle dimensioni e della localizzazione del tumore, il radioterapista oncologo può scegliere un tipo di radioterapia o una combinazione delle seguenti tecniche di radioterapia:

- Radioterapia convenzionale
- Radioterapia conformazionale tridimensionale
- Radioterapia a intensità modulata
- Terapia con protoni
- Radiochirurgia stereotassica (SRS)

In genere, la radioterapia viene somministrata in una serie di trattamenti giornalieri per diverse settimane.⁴ Gli studi suggeriscono che la radioterapia dopo l'intervento chirurgico aumenta la sopravvivenza dei pazienti con glioblastoma e astrocitoma anaplastico.^{4,9}

Gli effetti collaterali comuni della radioterapia includono affaticamento, perdita di capelli, lievi reazioni cutanee, mal di stomaco e perdita di appetito.^{5,23} Sebbene le radiazioni possano essere molto efficaci nell'uccidere

le cellule tumorali, possono anche danneggiare le cellule normali.⁴ Questi danni possono provocare cambiamenti cognitivi, come un declino dell'acutezza mentale, dei processi di pensiero e della memoria.^{4,23}

I pazienti sperimentano gli effetti collaterali in modo diverso. La maggior parte degli effetti collaterali scompare poco dopo il completamento del trattamento.²³ Ma alcune persone possono manifestare effetti collaterali a lungo termine, come alterazioni cognitive e problemi ormonali.

Chemioterapia

La terapia sistemica utilizza farmaci per uccidere le cellule tumorali.²³ Queste terapie sono solitamente prescritte da un oncologo medico o da un neuro-oncologo. L'oncologo medico è un medico specializzato nel trattamento dei tumori con farmaci. Il neuro-oncologo è un medico specializzato nel trattamento con farmaci dei tumori del sistema nervoso centrale (riferito al cervello e al midollo spinale).

La terapia sistemica è costituita da farmaci somministrati per via endovenosa, di solito nel braccio, o da una pillola assunta per via orale. La chemioterapia è solitamente programmata per un numero specifico di cicli somministrati in un arco di tempo prestabilito.

Le terapie sistemiche utilizzate per trattare i gliomi di alto grado sono la chemioterapia e la terapia bersaglio, entrambi metodi efficaci di trattamento del cancro. La differenza principale è che la chemioterapia uccide sia le cellule cancerose che quelle sane, mentre la terapia bersaglio uccide principalmente le cellule cancerose. La chemioterapia utilizza farmaci per arrestare o rallentare la crescita delle cellule tumorali.^{4,23} La temozolomide (nota anche come TMZ) è un farmaco chemioterapico orale approvato per il trattamento del glioblastoma e dello astrocitoma anaplastico.^{5,6} La maggior parte dei medici adotta la temozolomide come chemioterapia standard per il trattamento dei pazienti con gliomi di alto grado.^{9,22}

Ai pazienti affetti da glioblastoma e astrocitoma anaplastico viene spesso prescritta la temozolomide come parte di un piano di trattamento che include la chirurgia e/o la radioterapia.^{20,22} Può essere somministrata contemporaneamente al paziente sottoposto a radioterapia o successivamente alla radioterapia.⁴

Quando la chemioterapia viene utilizzata in combinazione con la chirurgia e la radioterapia, può migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita in alcuni pazienti con gliomi di alto grado.⁴ Alcuni studi hanno dimostrato che assumere la chemioterapia insieme alla radioterapia (chemioterapia concomitante), dopo l'intervento chirurgico, migliora la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia per i pazienti di nuova diagnosi con astrocitoma anaplastico IDH-mutato e MGMT-metilato o con glioblastoma MGMT-metilato.

L'evidenza suggerisce anche che più del 25% dei pazienti con glioblastoma ha un beneficio significativo in termini di sopravvivenza dall'aggiunta della chemioterapia al regime di trattamento radioterapico.⁹ Alcuni pazienti con glioblastoma e astrocitoma anaplastico con tumori di tipo IDH-wild type o MGMT-non metilato possono anche trarre beneficio dall'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia.^{27,28}

Un altro farmaco chemioterapico, la carmustina, viene talvolta utilizzato per trattare i gliomi di alto grado.¹⁶ In rari casi, durante l'intervento chirurgico, vengono posizionati dei wafer di carmustina nell'area in cui è stato rimosso il tumore. I wafer rilasciano la chemioterapia direttamente nel sito del tumore e alla fine si dissolvono.²³

La ricerca ha dimostrato che l'uso di cialde di carmustina, che attaccano le cellule tumorali rimaste nel cervello, contribuisce a prolungare la vita del paziente.^{16,29,30} L'uso di cialde di carmustina comporta dei rischi, per cui i pazienti devono discutere i pro e i contro con il proprio medico. Gli effetti collaterali comuni della temozolomide includono affaticamento, nausea e vomito, afte, rischio di infezioni, perdita di capelli, perdita di appetito, costipazione e diarrea.^{16,23} Gli effetti collaterali di solito cessano al termine del trattamento. Gli effetti collaterali comuni delle cialde di carmustina possono includere crisi nuove o peggiori nei giorni successivi all'intervento, edema, problemi di guarigione delle ferite, nausea, vomito, costipazione e depressione.¹⁶

Terapia bersaglio

La terapia bersaglio (o terapia target) si riferisce a trattamenti che colpiscono alcune proteine che contribuiscono alla crescita e alla sopravvivenza del glioma di alto grado.²³ A differenza della chemioterapia, che può uccidere tutte le cellule, questa terapia è più precisa nell'uccidere specifiche cellule

tumoriali con una specifica proteina anomala. Attualmente, sono poche le terapie bersaglio che raggiungono il tumore cerebrale in quantità sufficiente per uccidere le cellule tumorali. Il medico può eseguire test molecolari per identificare le proteine di cui è composto il tumore per aiutare a determinare la migliore terapia bersaglio per ogni paziente.

Il bevacizumab è una terapia mirata con anticorpi approvata per il trattamento del glioblastoma.⁵ Agisce colpendo una proteina nota come fattore di crescita endoteliale vascolare.¹⁶ Questa proteina innesca la formazione di nuovi vasi sanguigni, che a loro volta alimentano la malattia favorendo la crescita ed il diffondersi del tumore.²³ In sostanza, la terapia mirata affama il tumore.

Alcuni studi hanno dimostrato che il bevacizumab, somministrato per via endovenosa, può migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da glioblastoma, ma non la sopravvivenza.^{31,32} In genere, questo farmaco viene consigliato quando altri trattamenti sono falliti.²³ Gli effetti collaterali comuni del bevacizumab includono pressione alta, diarrea, affaticamento e debolezza.¹⁶ Gli effetti collaterali rari, ma gravi, includono problemi cardiaci, ictus, danni renali ed emorragie.^{4,16} Altre terapie bersaglio sono in fase di studio e si sono dimostrate promettenti per il trattamento di un piccolo numero di glioblastomi.⁹ La maggior parte di queste viene somministrata nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

Chiedi al medico se i test molecolari possono aiutare a identificare una terapia bersaglio per il trattamento del tumore.

Terapia con campi elettrici alternati

La terapia a campi elettrici alternati può essere un'opzione di trattamento per i pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi o recidivo.²³ Consiste nell'indossare un dispositivo (Optune®) portatile, alimentato a batteria, che crea campi elettrici a bassa intensità, noti come campi di trattamento del tumore (TTFields), che interferiscono con la capacità delle cellule tumorali di crescere e dividersi.^{16,23} L'uso del dispositivo TTFields richiede l'applicazione di trasduttori (cerotti adesivi) sulla testa del paziente e l'utilizzo del dispositivo per almeno 18 ore al giorno.^{4,16} La ricerca³³ suggerisce che questo dispositivo può prolungare la durata del trattamento, la sopravvivenza e mantenimento della qualità di vita quando utilizzato con temozolomide o dopo la radioterapia più temozolomide in pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi.^{20,33,34}

Il dispositivo è stato approvato negli USA e in molti paesi europei. Purtroppo in Italia non viene ancora rimborsato dal SSN ed è necessario fare richiesta alla propria ASL. Le risposte delle ASL sono molto variabili, ma vale la pena provare.

Gli effetti collaterali più comuni legati al dispositivo sono un'irritazione cutanea da lieve a moderata sul cuoio capelluto e la cefalea. Altri effetti collaterali sono malessere, contrazioni muscolari, caduta e ulcere cutanee.³⁵ Effetti collaterali del dispositivo quando viene utilizzato insieme alla temozolomide sono bassa conta dei globuli rossi, nausea, costipazione, vomito, stanchezza, convulsioni e depressione.³⁶

APPROCCIO TERAPEUTICO STANDARD

Astrocitoma anaplastico mutato per IDH

Per i pazienti con nuova diagnosi di astrocitoma anaplastico IDH-mutato, gli esperti raccomandano un intervento chirurgico seguito da radioterapia e temozolomide, indipendentemente dalla quantità di tumore asportato.²² Le cialde di carmustina possono essere un'opzione.¹⁶

Astrocitoma anaplastico di tipo IDH-wild type

Il trattamento raccomandato per i pazienti con astrocitoma anaplastico IDH-wild type è la chirurgia seguita da radioterapia più temozolomide durante e dopo la radioterapia.²² Studi clinici in corso stanno valutando se l'assunzione di temozolomide durante la radioterapia migliori la sopravvivenza di questi pazienti; per l'astrocitoma anaplastico IDH-mutato ciò è stato già dimostrato.

Glioblastoma IDH-mutato e IDH-wild type

Il trattamento standard per i pazienti con glioblastoma consiste in un intervento chirurgico seguito da radioterapia più temozolomide durante e dopo la radioterapia.⁹ Le opzioni possono essere i wafer di carmustina o il dispositivo TTFIELDS.¹⁶

Pazienti anziani

In generale, i pazienti di età superiore ai 70 anni e quelli che hanno maggiori difficoltà a svolgere le normali attività quotidiane, a volte definiti "in stato funzionale precario", possono essere trattati in modo meno aggressivo.^{9,25} Come i pazienti più giovani, anche quelli più anziani

trarranno probabilmente beneficio dall'asportazione della maggior quantità possibile di tumore durante l'intervento. Tuttavia, possono avere effetti collaterali peggiori dall'anestesia generale e complicazioni dopo l'intervento. Altre condizioni sfavorevoli di salute e i farmaci assunti possono complicare ulteriormente le decisioni terapeutiche per i pazienti anziani.

Pertanto, la resezione subtotala o la biopsia stereotassica da sola possono essere un'opzione migliore rispetto alla resezione radicale per questi pazienti, a seconda della localizzazione e delle dimensioni del tumore, dello stato di salute generale del paziente e degli obiettivi del trattamento.³⁷ A questi pazienti può essere somministrata temozolomide o radioterapia da sola, in quanto questi pazienti, in genere, tendono a tollerare un unico trattamento meglio dei trattamenti combinati.^{20,37} Anche un trattamento combinato abbreviato può essere utile.

Le terapie di supporto / cure palliative sono essenziali per tutti i gliomi di alto grado.

CURE PALLIATIVE

Il glioblastoma e l'astrocitoma anaplastico e i loro trattamenti causano sintomi fisici ed effetti collaterali.²³ Alleviarli è una parte importante delle cure di supporto, talvolta definite cure palliative. Le cure palliative sono rivolte a chiunque, a prescindere dall'età o dal tipo o stadio del tumore e sono rivolte a tutti i pazienti.

Per ottenere i migliori risultati, è opportuno iniziare subito dopo la diagnosi. Le persone che ricevono cure palliative hanno spesso sintomi meno gravi, una migliore qualità di vita e sono più soddisfatte del trattamento.

Le cure palliative possono includere, tra l'altro, farmaci, modifiche dell'alimentazione, tecniche di rilassamento e supporto psicologico e spirituale.²³ Ad esempio, gli stessi farmaci usati per trattare l'epilessia possono aiutare a controllare le crisi causate dal glioma di alto grado.

I corticosteroidi possono essere utilizzati per ridurre l'edema. I farmaci antiemetici prevengono il vomito e aiutano a controllare la nausea. Gli antidepressivi possono essere utilizzati per aiutare la depressione e l'ansia. Se necessario, si possono utilizzare anche farmaci per il sonno

SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Le sperimentazioni cliniche (o studi clinici) offrono ai pazienti la possibilità di utilizzare test e trattamenti nuovi o sperimentali (cioè non ancora ufficialmente approvati) prima che siano disponibili al pubblico.³⁸ Molti dei trattamenti illustrati in questo opuscolo sono disponibili per i pazienti attraverso studi clinici.

Altre terapie mirate e immunoterapie sono allo studio come possibili opzioni terapeutiche per il glioblastoma e l'astrocitoma anaplastico.^{20,24,39} Man mano che i ricercatori imparano a conoscere meglio le mutazioni genetiche specifiche e altri biomarcatori, stanno studiando nuove terapie mirate ad esse.⁴⁰ Le immunoterapie si riferiscono a farmaci che coinvolgono il sistema immunitario dell'organismo per combattere il tumore. Alcuni tipi di immunoterapia colpiscono solo alcune cellule del sistema immunitario, mentre altri agiscono sul sistema immunitario in modo generale.

Oltre ai nuovi trattamenti, alcuni studi clinici si concentrano su nuovi modi per alleviare i sintomi e gli effetti collaterali ³⁸ mentre altri testano nuovi farmaci e combinazioni di trattamenti specifici per i tumori recidivanti.²³ Per il trattamento del glioblastoma si stanno studiando nuovi modi di somministrare la chemioterapia, che spesso non riesce a superare la barriera emato-encefalica per funzionare.⁹ Le persone che vogliono partecipare a uno studio clinico si offrono volontarie e devono soddisfare determinati criteri, come avere un tipo specifico di tumore o non essere state trattate in precedenza con una determinata terapia.³⁸ La maggior parte degli studi clinici copre i costi del trattamento.

I trattamenti valutati negli studi clinici possono essere efficaci o meno, oppure possono causare gravi effetti collaterali.³⁸ Parla con il tuo medico per sapere se è disponibile uno studio clinico adatto a te.

RECIDIVA

Dopo il trattamento di un glioma di alto grado, i pazienti devono fissare appuntamenti regolari con l'équipe sanitaria per verificare se il tumore si è ripresentato, gestire eventuali effetti collaterali che si protraggono anche dopo la fine del trattamento e monitorare il loro stato di salute generale.⁴¹

Questa assistenza di follow-up può includere esami fisici, esami del sangue e risonanze magnetiche programmati regolarmente. Le cure di follow-up sono una parte importante del piano di cura generale di una persona perché, anche se il tumore sembra essere stato rimosso nella sua interezza, è probabile che i gliomi di alto grado si ripresentino.^{4,8,22} Il tumore tende a ricrescere vicino allo stesso punto in cui è stato trovato per la prima volta.^{4,9}

Se e quando un glioma di alto grado si ripresenta, il medico esegue una nuova serie di esami per localizzare nel miglior modo possibile il tumore recidivante e contribuire a individuare le migliori opzioni terapeutiche.²³ Oltre alla risonanza magnetica o alla tomografia computerizzata, gli esami possono includere una spettroscopia MR, una perfusione MR o una scansione PET.

A volte, quella che sembra una recidiva è in realtà un fenomeno noto come pseudo-progressione o necrosi da radiazioni, che si verifica quando l'area intorno al tumore appare come una crescita tumorale sulla risonanza magnetica.^{20,22} La pseudo-progressione tende a verificarsi più vicino al completamento della radioterapia, mentre la necrosi da radiazioni tende a verificarsi più tardi. Le alterazioni da radiazioni possono essere difficili da distinguere dalla progressione della malattia.^{22,42} Nell'analisi dei risultati degli esami di imaging è importante distinguere la pseudo-progressione o necrosi da radiazioni rispetto alla crescita effettiva del tumore perché ciò può influenzare la diagnosi e le opzioni di trattamento.⁴²

In generale, i trattamenti per un glioma recidivante di alto grado possono includere un ulteriore intervento chirurgico, la radioterapia (a seconda della quantità o meno di radiazioni somministrate dopo la diagnosi originale), chemioterapia, terapia bersaglio e studi clinici.^{4,22,42}

I pazienti possono trarre maggiore beneficio da un nuovo trattamento se hanno:⁴

- Buona salute generale
- Una minore quantità di tumore presente
- Un tempo più lungo tra il trattamento originale e la recidiva

I migliori candidati a un intervento chirurgico aggiuntivo sono i soggetti con un glioma di alto grado, grande e ben definito, che può essere rimosso interamente o quasi, e il cui tumore si è ripresentato dopo che è passato più tempo dal trattamento del tumore originale.⁴² Questi pazienti vengono quindi

valutati per il trattamento successivo in base ai trattamenti precedenti. Circa il 20- 30% dei pazienti con glioblastoma recidivante è candidato a un secondo intervento chirurgico.

I benefici di un nuovo trattamento con radioterapia per un glioma recidivante di alto grado sono in corso di valutazione in studi clinici.²⁵ La re-irradiazione può portare benefici ad alcuni pazienti, come quelli con un tumore recidivante di piccole dimensioni e con un buon stato funzionale.⁴² Se viene suggerita la re-irradiazione, si possono utilizzare forme avanzate di radiazioni, come la radiochirurgia stereotassica o la brachiterapia, per somministrare dosi molto elevate di radiazioni con grande precisione, riducendo al minimo la quantità di radiazioni ai tessuti sani vicini.^{42,43} Alcune evidenze suggeriscono che queste forme avanzate di irradiazione possono prolungare la vita dei pazienti trattati per il glioma di alto grado recidivante.⁴²

I pazienti più giovani, con uno stato funzionale migliore e un tempo più lungo tra il trattamento del tumore originario e quello della recidiva, possono essere i migliori candidati per una nuova irradiazione.⁴⁴

Temozolomide, lomustina e bevacizumab sono le terapie sistemiche standard utilizzate per il trattamento del glioma recidivante di alto grado.⁴² Possono essere utilizzate da sole o in combinazione, a seconda dell'anamnesi terapeutica del paziente, del suo stato funzionale, degli effetti collaterali sperimentati in passato, delle dimensioni del tumore e dell'edema circostante, delle esigenze di corticosteroidi e delle preferenze del paziente.

In generale, il trattamento con bevacizumab può essere un'opzione migliore per i pazienti che presentano un edema significativo o effetti collaterali da corticosteroidi, mentre quello con temozolomide può essere migliore per i pazienti il cui tumore si è riattivato dopo un periodo di osservazione.⁴² Si parla di osservazione quando le condizioni di un paziente vengono osservate attentamente, ma il paziente non viene sottoposto a trattamento a meno che il tumore non cresca o i sintomi cambino.

La temozolomide può anche essere un'opzione per alcuni pazienti, come quelli che hanno avuto una ricaduta diversi mesi dopo aver completato il trattamento con temozolomide per un tumore metilato con MGMT.^{4,42} In generale, tuttavia, la chemioterapia non è efficace nel trattamento del glioma recidivante di alto grado come lo è invece nel trattamento del tumore

originale.^{4,9} Questo probabilmente perché le cellule tumorali di nuova generazione diventano resistenti alla temozolomide.

Il bevacizumab ha mostrato risultati promettenti per alleviare i sintomi nell'astrocitoma anaplastico recidivante e nel glioblastoma.⁴⁴ Nella maggior parte degli studi, ha migliorato la qualità della vita, ma non la sopravvivenza complessiva.³⁹

Il TTFields può essere utile anche ai pazienti con glioblastoma recidivante.⁴² La ricerca suggerisce che i pazienti che hanno utilizzato un dispositivo TTFields sono vissuti tanto a lungo quanto gli individui che hanno ricevuto la chemioterapia per un glioblastoma recidivante e con meno effetti collaterali e, in alcuni casi, una migliore qualità di vita.³⁵

Gli studi clinici sono spesso importanti nel trattamento dei tumori recidivanti. Questo è particolarmente vero quando le opzioni standard sono limitate.

Le cure palliative finalizzate ad alleviare i sintomi e gli effetti collaterali devono far parte del piano di cura di tutti i pazienti con glioblastoma recidivante e astrocitoma anaplastico.⁴²

Parla con il tuo medico del rischio di ritorno del tumore e discuti con l' équipe sanitaria come monitorarlo.

PROGNOSI

La prognosi si riferisce alla possibilità di guarigione o sopravvivenza da una malattia. La prognosi si basa su statistiche che prendono in esame un ampio gruppo di persone affette dalla stessa malattia nel corso del tempo. Tenete presente che le statistiche sui tassi di sopravvivenza sono stime. In genere, vengono misurati ogni cinque anni, quindi le ultime stime potrebbero non comprendere i metodi più attuali di diagnosi e trattamento del glioblastoma e dell'astrocitoma anaplastico.⁴⁵

La prognosi di un paziente deve considerare i seguenti fattori:

- **Quanto tumore rimane nel cervello dopo l'intervento chirurgico.**

La prognosi è migliore quando è possibile rimuovere chirurgicamente tutto o la maggior parte del tumore.^{2,8,9}

- **Il sottotipo genetico del tumore.**

I gliomi di alto grado IDH-mutanti hanno esiti migliori rispetto ai tumori IDH-wild type^{8,20,22} e i glioblastomi MGMT-metilati hanno una prognosi migliore rispetto ai tumori MGMT non metilati.²⁰

- **Età.**

In generale, le persone più giovani tendono ad avere una prognosi migliore rispetto agli adulti più anziani.^{9,20,37} Tuttavia, gli adulti più anziani tendono a ricevere una terapia meno aggressiva, il che può avere un ruolo in questa prognosi più sfavorevole.³⁴

- **Stato funzionale.**

In generale, le persone che sono in grado di svolgere le attività quotidiane hanno una prognosi migliore rispetto a quelle che non possono farlo.²⁰

Negli ultimi 20 anni, interventi chirurgici più raffinati, una migliore comprensione dei tipi di tumore che rispondono ai diversi trattamenti e una radioterapia più precisa hanno prolungato significativamente la vita di molte persone affette da glioma di alto grado e migliorato la loro qualità di vita.²³ Tuttavia, la guarigione dal glioblastoma o dall'astrocitoma anaplastico non è sempre possibile.⁴

Quando il tumore non può essere curato o controllato, si parla di tumore avanzato o terminale.²³ L'assistenza in hospice offre la migliore qualità di vita possibile alle persone che si prevede non vivranno più di sei mesi.^{4,23} L'assistenza in hospice può essere fornita a domicilio o in un ambiente sanitario. L'assistenza a domicilio richiede assistenza infermieristica e attrezzature speciali. I servizi di cure palliative della ASL possono attivare l'assistenza domiciliare per aiutare i pazienti ad affrontare una diagnosi di tumore avanzato.

Di seguito sono riportati i tassi di sopravvivenza a 1 anno, 2 anni e 5 anni per i soggetti con diagnosi di glioblastoma o astrocitoma anaplastico.^{47,48}

Tipo di tumore	Tasso di sopravvivenza a 1 anno	Tasso di sopravvivenza a 2 anni	Tasso di sopravvivenza a 5 anni
Glioblastoma	33%	15%	5%
Astrocitoma Anaplastico	55%	37%	23%

Discuti con il tuo medico dei tuoi fattori prognostici, come sopra elencati, per ottenere una prognosi più individualizzata.

PROSPETTIVE FUTURE

La crescente conoscenza della composizione molecolare dei tumori e del loro ruolo nello sviluppo del tumore cerebrale ha permesso ai ricercatori di classificare ulteriormente il glioblastoma e l'astrocitoma anaplastico in modi che stanno avendo un impatto significativo sia sul trattamento che sulla sopravvivenza. Ma c'è ancora molto lavoro da fare.

Conoscere la composizione genetica e biologica del tumore è un primo passo importante per sviluppare farmaci in grado di colpire e uccidere le cellule tumorali. I test molecolari svolgono un ruolo sempre più importante nel contribuire a questa determinazione. Oltre allo stato del promotore MGMT e alle mutazioni note del gene IDH, i ricercatori stanno scoprendo nuove mutazioni genetiche e biomarcatori legati ai gliomi di alto grado.⁴⁰ Continuano a identificare ulteriori sottotipi che sono stati appena aggiunti all'aggiornamento della classificazione OMS del 2021 e probabilmente ne identificheranno altri che saranno aggiunti al prossimo aggiornamento.^{3,46}

La speranza è che questa migliore comprensione porti a un trattamento migliore e più preciso.⁴⁰ Le comunità mediche e scientifiche, le associazioni di pazienti, i pazienti e le loro famiglie stanno facendo tesoro dei successi ottenuti in passato per ottenere una cura migliore per tutte le persone con diagnosi di glioblastoma e astrocitoma anaplastico.

BIBLIOGRAFIA

1. Brain Tumor: Introduction. Doctor-Approved Patient Information from ASCO®. 2019. <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/introduction>. (Accessed 10-7-20)
2. Brain Tumor: Grades and prognostic factors. Doctor-Approved Patient Information from ASCO®. 2020. <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/grades-and-prognostic-factors>. (Accessed 10-7-20)
3. Louis DN, Schiff D, Batchelor T. (2019). Classification and pathologic diagnosis of gliomas. In AF Eichler (Ed.), UpToDate. Retrieved from <http://www.uptodate.com/home/index.html>. (Accessed 2-8-21)
4. Batchelor T. (2020). Patient education: High-grade glioma in adults (Beyond the Basics). In AF Eichler (Ed.), UpToDate. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/high-grade-glioma-in-adults-beyond-the-basics?search=glioblastoma&topicRef=82941&source=see_link. (Accessed 2-8-21)
5. National Organization for Rare Disorders. Rare disease database: Glioblastoma. 2019. <https://rarediseases.org/rare-diseases/glioblastoma-multiforme/>. (Accessed 10-6-20)
6. National Organization for Rare Disorders. Rare disease database: Anaplastic astrocytoma. 2017. <https://rarediseases.org/rare-diseases/anaplastic-astrocytoma/>. (Accessed 10-6-20)
7. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed, Louis DN, Ohgake H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), International Agency for Research on Cancer. Lyon, France:2016.
8. Dietrich J. (2020). Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas. In AF Eichler (Ed.), UpToDate. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-surgical-management-of-high-grade-gliomas?search=glioblastoma&topicRef=5207&source=see_link. (Accessed 2-8-21)
9. Bruce JN. 2019. Glioblastoma multiforme. In HH Engelhard (Ed.), Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/283252-overview>. (Accessed 11-4-20)
10. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020, p.29.
11. CBTRUS, p.17.
12. CBTRUS, p.21.
13. CBTRUS, p.46.
14. CBTRUS, p. 53.
15. CBTRUS, p.84.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients®. Brain Cancer: Gliomas. Version 1.2016. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/brain-gliomas/files/assets/common/downloads/files/gliomas.pdf>. (Accessed 10-5-20)

17. Brain Tumor: Risk factors. Doctor-Approved Patient Information from ASCO®. 2020. <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/risk-factors>. (Accessed 10-7-20)
18. Brain Tumor: Symptoms and signs. Doctor-Approved Patient Information from ASCO®. 2020. <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/symptoms-and-signs>. (Accessed 10-7-20)
19. Brain Tumor: Diagnosis. Doctor-Approved Patient Information from ASCO®. 2020. <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/diagnosis>. (Accessed 10-7-20)
20. Batchelor T. (2021). Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults. In AF Eicher (Ed.), UpToDate. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults?search=glioblastoma&source=search_result&selectedTitle=1~75&usage_type=default&display_rank=1. (Accessed 2-8-21)
21. National Cancer Institute. Fact sheet: How is genetic testing done? 2019 <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/genetic-testing-fact-sheet#how-is-genetic-testing-done>. (Accessed 10-5-20)
22. Recht LD. (2020). Treatment and prognosis of diffuse (grade II) and anaplastic (grade III) astrocytomas in adults. In AF Eicher (Ed.), UpToDate. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-diffuse-grade-ii-and-anaplastic-grade-iii-astrocytomas-in-adults?sectionName=SURGICAL%20MANAGEMENT&search=glioblastoma-&topicRef=5180&anchor=H3&source=see_link#H3. (Accessed 2-8-21)
23. Brain Tumor: Types of treatment. Doctor-Approved Patient Information from ASCO®. 2020. <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/types-treatment>. (Accessed 10-7-20)
24. Grimm SA, Chamberlain MC. Anaplastic astrocytoma. *CNS Oncology*. 2016;5(3):145-57.
25. Shih HA. (2019). Radiation therapy for high-grade glioma. In AF Eicher (Ed.), UpToDate. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/radiation-therapy-for-high-grade-gliomas?search=glioblastoma&topicRef=5228&source=see_link. (Accessed 2-8-21)
26. Minniti G, Scaringi C, Arcella A, et al. IDH1 mutation and MGMT methylation status predict survival in patients with anaplastic astrocytoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy. *J Neurooncol*. 2014;118(2):377-83.
27. Alnahhas I, Alsawas M, Rayi A, et al. Characterizing benefit from temozolomide in MGMT promoter unmethylated and methylated glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Adv*. 2020;30;2(1):vdaa082.
28. Kamson DO, Grossman SA. The role of temozolomide in patients with newly diagnosed wild-type IDH, unmethylated MGMTp glioblastoma during COVID-19 pandemic. *JAMA Oncol*. 2021 Jan 21. <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2775176>. (Accessed 4-5-21)

29. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: Gliadel wafer. December 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020637s029lbl.pdf. (Accessed 2-8-21)
30. Chowdhary SA, Ryken T, Newton HB. Survival outcomes and safety of carmustine wafers in the treatment of high-grade gliomas: a meta-analysis. *J Neurooncol* 2015;122:367-82.
31. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *NEJM* 2014;370:709-22.
32. Gramatzki D, Roth P, Rushing EJ. Bevacizumab may improve quality of life, but not overall survival in glioblastoma: an epidemiological study. *Annals of Oncology* 2018;29:1431-6.
33. Mittal S, Klinger NV, Michelhaugh SK, et al. Alternating electric tumor treating fields for treatment of glioblastoma: rationale, preclinical, and clinical studies. *J Neurosurg*. 2018;128(2):414-21.
34. 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.
35. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomized phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2192-202.
36. Novocure. Optune® Clinical study results. 2020. <https://www.optune.com/clinical-study-results>. (Accessed 2-8-21)
37. Batchelor T. (2020). Management of glioblastoma in older adults. In AF Eicher (Ed.), UpToDate. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/management-of-glioblastoma-in-older-adults?search=glioblastoma&topicRef=5225&source=see_link. (Accessed 2-8-21)
38. Brain Tumor: About clinical trials. Doctor-Approved Patient Information from ASCO®. 2020. <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/about-clinical-trials>. (Accessed 10-7-20)
39. Choi BD, Maus MV, June CH, et al. Immunotherapy for glioblastoma: Adoptive T-cell strategies. *Clin Cancer Res*. 2019;25(7):2042-8.
40. Brain Tumor: Latest research. Doctor-Approved Patient Information from ASCO®. 2020 <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/latest-research>. (Accessed 10-7-20)
41. Brain Tumor: Follow-up Care. Doctor-Approved Patient Information from ASCO®. 2020 <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/follow-care>. (Accessed 10-7-20)
42. Batchelor T. (2020). Management of recurrent high-grade gliomas. In AF Eicher (Ed.), UpToDate. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/management-of-recurrent-high-grade-gliomas?search=glioblastoma&topicRef=5225&source=see_link. (Accessed 2-8-21)

43. Taunk NK, Moraes FY, Escorcia, et al. External beam re-irradiation, combination chemoradiotherapy, and particle therapy for the treatment of recurrent glioblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(3):347-58.
44. Clarke J, Neil E, Terziev R, et al. Multicenter phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy with bevacizumab for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):797-804.
45. Brain Tumor: Statistics. Doctor-Approved Patient Information from ASCO®. 2020 <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/statistics>. (Accessed 10-7-20)
46. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW Update 6: New entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844-56
47. Szymon Grochans 1 , Anna Maria Cybulska, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme–Literature Review. *Cancers* 2022, 14, 2412
48. Nicolas R Smoll , Brett Hamilton, Incidence and relative survival of anaplastic astrocytomas. *Neuro Oncol* 2014 Oct;16(10):1400-7

L'ASSOCIAZIONE IRENE

Da oltre 20 anni, l'Associazione IRENE supporta le persone con tumori cerebrali e i loro caregiver, offrendo risorse informative a misura delle loro esigenze e finanziando servizi di riabilitazione domiciliare in collaborazione con i servizi di Neuroncologia dell'Istituto Tumori Regina Elena di Roma e dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

L'Associazione IRENE offre supporto e informazioni sui tumori cerebrali e sul loro trattamento e cura. Il sito web di IRENE è una fonte completa e affidabile di informazioni sui tumori cerebrali, tra cui:

- Informazioni sui tumori cerebrali
- Sintomi ed effetti collaterali
- Diagnosi
- Tipi di tumori cerebrali
- Opzioni di trattamento
- Supporto e risorse
- Informazioni sull'assistenza

La nostra missione

La missione dell'Associazione IRENE è sostenere le persone che hanno ricevuto una diagnosi di tumore cerebrale e i loro familiari, per garantire la qualità di vita, l'accesso alle cure e la tutela dei loro diritti. Tutto ciò attraverso la promozione dell'informazione sui tumori cerebrali, interazioni e incontri con i pazienti affetti da tumore al cervello e le loro famiglie, collaborazioni con gruppi e organizzazioni affini e il finanziamento dei servizi di riabilitazione domiciliari per i malati di tumore cerebrale.



Associazione IRENE OdV

Sede legale: Via Giovanni Pierluigi da Palestrina 47 – 00193 Roma, CF: 97322090586

Sede Operativa: Segreteria Neuro-oncologia Istituto Regina Elena Via E. Chianesi 53 00144 Roma

Tel. 0652662740, email: segreteria@associazioneirene.it, website: www.associazioneirene.it

DONA IL TUO 5XMILLE

Con il tuo 5xmille sostieni i progetti di IRENE per garantire la qualità di vita e la riabilitazione dei pazienti di tumore cerebrale. Nella tua prossima dichiarazione dei redditi scrivi il codice fiscale dell'Associazione IRENE OdV 97322090586 nella sezione Volontariato, e metti la tua firma.

SOSTIENICI CON UNA DONAZIONE

con bonifico bancario: IBAN IT16P0200805316000103521717

con bollettino postale: conto 84558469 intestato a IRENE OdV