



PERCORSO DI DIAGNOSI E CURA DELLA PATOLOGIA NEURO-ONCOLOGICA CEREBRALE

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	Repertorio Interno
Gruppo di lavoro	Direttore U.O.M. di Neurochirurgia	Direttore SOP Dr. Giovanni Maria Guarrera	111013765
			Data: 5.12.2019
DOCUMENTO PRECEDENTE	CAUSALE DELLA REVISIONE		
REPERIBILITÀ DEL DOCUMENTO		PAROLE CHIAVE	
Internet: https://www.apss.tn.it/percorsi-procedure-protocolli ;		Patologia neuro – oncologica cerebrale	

Gruppo di lavoro

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Silvio Sarubbo	Dirigente Medico	UOM Neurochirurgia
Stefania Filippini	Dirigente Medico	UO Neurologia
Dante Amelio	Dirigente Medico	UO Protonterapia
Chiara Dal Piaz	Dirigente Medico	UO Anestesia e Rianimazione
Sonia Brugnara	Dirigente Medico	UOM Oncologia Medica
Michele Nagliati	Dirigente Medico	UO Radioterapia Oncologica
Patrizia Ferrazza	Dirigente Medico	UO Radioterapia Oncologica
Elena Maria Bonandini	Dirigente Medico	UOM Anatomia Patologica e Citodiagnostica
Umberto Rozzanigo	Dirigente Medico	UO Radiologia
Davide Donner	Dirigente Medico	UO Medicina Nucleare
Gino Gobber	Dirigente Medico	UO Cure Palliative
Federica Bresciani	Infermiere (C.I.)	UO Cure Palliative
Lara Maffei	Infermiere (C.I.)	UOM Neurochirurgia
Malgorzata Michalska	Infermiere	UOM Neurochirurgia
Martina Mosna	Infermiere	UOM Neurochirurgia
Francesca Minati	Infermiere	UOM Neurochirurgia

Hanno contribuito:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Valentina Vanoni	Direttore	UO Radioterapia Oncologica
Maurizio Amichetti	Direttore	UO Protonterapia
Benedetto Petralia	Direttore	UO Neuroradiologia
Bruno Giometto	Direttore	UO Neurologia
Orazio Caffo	Direttore	UOM Oncologia Medica
Mattia Barbareschi	Direttore	UOM Anatomia Patologica e Citodiagnostica
Franca Chierichetti	Direttore	UO Medicina Nucleare

Verifica e controllo a cura di:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Dr. Franco Chioffi	Direttore	UOM Neurochirurgia
Dr. Giovanni Maria	Direttore	Servizio Ospedaliero Provinciale

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DI DIAGNOSI E CURA DELLA PATOLOGIA NEURO-ONCOLOGICA CEREBRALE	Revisione 0 Agosto 2019 Pagina 3 di 30
--	---	---

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	4
2. SCOPO	4
3. AMBITO DI APPLICAZIONE	4
4. ACRONIMI E DEFINIZIONI	5
5. RISORSE DISPONIBILI E DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ.....	5
6. DIAGRAMMA DI FLUSSO.....	17
7. DATI E INDICATORI	26
8. DOCUMENTI COLLEGATI.....	27
9. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE	27
10. ELENCO DESTINATARI	28
11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	29

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DI DIAGNOSI E CURA DELLA PATOLOGIA NEURO-ONCOLOGICA CEREBRALE	Revisione 0
		Agosto 2019
		Pagina 4 di 30

1. INTRODUZIONE

L'approccio multidisciplinare integrato rappresenta la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da Neoplasia del Sistema Nervoso Centrale. L'obiettivo è quello di garantire un trattamento sempre più personalizzato basato sulle condizioni specifiche del singolo individuo e sulle caratteristiche biologiche del tipo di tumore.

Nel contesto ospedaliero del presidio "S. Chiara" di Trento, l'UO di Neurochirurgia in collaborazione con quella di Neurologia e con le UUOO di Oncologia, Radioterapia, Protonterapia, Radiologia, Medicina Nucleare, Anatomia Patologica hanno garantito nel corso degli ultimi 11 anni ai pazienti affetti da tumore del Sistema Nervoso Centrale un approccio multidisciplinare integrato nel contesto del Gruppo Multidisciplinare Neuro-Oncologico (GMN). Il GMN ha prodotto nel corso degli scorsi anni le prime linee guida per la diagnosi ed il trattamento dei gliomi cerebrali di alto grado (vedi allegato 1) ed un database per la raccolta dati inerenti a queste patologie. Sulla scorta della proficua attività clinica e scientifica è stato proposta l'espansione di tale percorso adeguatamente strutturato anche all'esterno della struttura ospedaliera.

2. SCOPO

Scopo di questo documento è:

- formalizzare il percorso diagnostico-terapeutico per la gestione del/la paziente con neoplasia cerebrale al fine di assicurare una continuità assistenziale, efficiente ed efficace, in coerenza con le linee guida aziendali, nazionali ed internazionali basate sulle prove di evidenza e in sintonia con le più recenti acquisizioni della ricerca scientifica;
- ottimizzare le reti di servizi esistenti e condividere gli standard professionali e organizzativi favorendo la tempestività nella diagnosi, nella terapia e nell'accesso al supporto psico-sociale;
- migliorare l'approccio al/la paziente sotto l'aspetto comunicativo per garantire un flusso omogeneo di informazioni mettendo i bisogni del/la paziente al centro dell'attenzione;
- ottimizzare e monitorare i livelli di qualità delle cure prestate, attraverso l'identificazione di indicatori di processo e di esito nonché la messa a punto di un sistema di raccolta e analisi dei dati;
- programmare ed espletare iniziative di aggiornamento scientifico, clinico ed assistenziale relativamente alla tematica della patologia oncologica cerebrale.

3. AMBITO DI APPLICAZIONE

Il percorso si applica a tutti i pazienti con sospetto clinico o diagnosi conclamata di tumore cerebrale, dal momento dell'ingresso in un servizio della APSS fino alla fase di follow-up post-trattamento, compresi eventuali percorsi di riabilitazione, di cure palliative e di fine vita.

In particolare, il presente documento intende concentrarsi sulle seguenti patologie cerebrali: gliomi (di alto



e basso grado), meningiomi e metastasi cerebrali.

4. ACRONIMI E DEFINIZIONI

Abbreviazione	Descrizione
AN	Ambulatorio Neuro-Oncologico
APSS	Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari
BM	Biologia Molecolare
CHT	Chemioterapia
DWI	Diffusion weighted Imaging
FDG	Fluoro-desossi-glucosio
Gd	Gadolinio
GMN	Gruppo Multidisciplinare Neuro-Oncologico
HUB	Ospedale Centro di Riferimento
IDH-1	Isocitrate dehydrogenase 1
IIC	Immunoistochimica
KPS	Karnofsky Performance Status
MEP	Potenziali evocati motori
MGMT	Metilguanina metil transferasi
MR	Risonanza Magnetica
NCH	Neurochirurgia
NFS	Neurofisiologia
NPS	Neuropsicologo/a
PCV	Procarbazina, CCNU, Vincristina
PET	Tomografia ad emissione di positroni
PT	Protonterapia
RCH	Radiochirurgia
RS-fMRI	Risonanza magnetica funzionale a riposo
RT	Radioterapia
RTS	Radioterapia stereotassica
SIO	Sistema Informativo Ospedaliero
SSEP	Potenziali evocati somato-sensoriali
SPOKE	Centri Ospedalieri a media intensità di intervento
TC	TC
TMZ	Temozolamide

5. RISORSE DISPONIBILI E DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

5.1 Le **RISORSE DISPONIBILI** includono:

5.1.1 *Neurochirurgia ed Ambulatorio Neuro-Oncologico*

5.1.2 *Gruppo multidisciplinare Neuro-Oncologico (GMN)*

5.1.3 *UO di Neurologia*

5.1.4 *UO di Radiologia*



5.1.5 UO di Medicina Nucleare

5.1.6 UO di Anatomia Patologica

5.1.7 UO di Oncologia

5.1.8 UO di Radioterapia

5.1.9 UO di Protonterapia

5.1.10 Rete Cure Palliative

5.1.1. Neurochirurgia ed Ambulatorio Neuro-Oncologico

L'U.O.M. di Neurochirurgia dell'Ospedale "S. Chiara" rappresenta il centro hub per il trattamento chirurgico dei pazienti affetti da tumore cerebrale.

Un team formato e dedicato offre ai pazienti candidati a resezione chirurgica la possibilità di: resezione in condizioni di anestesia generale con supporto di neuro-navigazione ed imaging avanzato (trattografia e RS-fMRI)(Zacà et al, Journal of Neurosurgery 2018; Zacà et al, Frontiers in Human Neuroscience 2018), e laddove necessario in associazione monitoraggio neuro-fisiologico intra-operatorio sensori-motorio (SSEP/MEP e stimolazione diretta cortico-sottocorticale delle aree sensitive e motorie); l'intervento con risveglio intra-operatorio (tecnica awake-asleep, vedi anche procedura aziendale in **Allegato 1**) e mappaggio elettrico diretto cortico-sottocorticale e monitoraggio neuropsicologico e clinico continuo (Sarubbo et al, Neurological Sciences 2008; Sarubbo et al, Human Brain Mapping 2015); 3) nel caso dei pazienti con sospetta lesione gliale di alto grado, resezione (con risveglio intra-operatorio o anestesia generale) con marcatore fluorescente (Gliolan) (Stummer et al, Lancet Oncology 2006).

Inoltre, tutti i pazienti affetti da tumore cerebrale e candidati a chirurgia sono inseriti in un programma di monitoraggio del quadro neuropsicologico (e cognitivo) che comincia con una valutazione pre-operatoria, una nell'immediato post-operatorio (7 giorni), una terza subito prima del trattamento radiante nel caso dei gliomi di alto grado (o a tre mesi per i gliomi di basso grado che non vengono avviati a trattamento radiante) ed a seguire per tutto il corso del follow-up con cadenza semestrale (Dallabona et al, Neuro-Oncology Practice 2018).

Per i pazienti non candidati alla resezione chirurgica l'U.O.M. di Neurochirurgia offre la possibilità di biopsia stereotassica frameless con neuronavigatore.

Da diversi anni l'U.O.M. di Neurochirurgia ha istituito e messo a disposizione del GMN l'Ambulatorio Neuro-Oncologico (AN).

Il paziente può accedere all'AN a seguito di visita specialistica su prescrizione degli specialisti Neurologi (ed in generale dal reparto di Neurologia), Oncologi o Neurochirurghi e comunque dopo intervento neurochirurgico (biopsia od asportazione) per l'avvio delle cure post-chirurgiche mediante contatto diretto o telefonico con il Case Manager presso l'U.O. di Neurochirurgia.

Il Case Manager organizza il percorso diagnostico previsto mediante:

- anamnesi e valutazione clinica completa;
- programmazione degli esami ematochimici e strumentali per l'eventuale definizione diagnostica, o il follow-up;
- colloqui con pazienti e familiari riguardo le possibili opzioni di trattamento e relativi obiettivi, rischi e possibili aspettative prognostiche;
- organizzazione dell'iter chirurgico (esami pre-operatori neuroradiologici o medico nucleari di I e II livello, visita anestesilogica, valutazione neurologica ed epilettologica, valutazione neuropsicologica, valutazione neurofisiologica);
- partecipazione ai colloqui con paziente e familiari riguardo diagnosi ed iter terapeutico;
- attivazione del consulto multidisciplinare per presa in carico da parte dei colleghi oncologi e/o radioterapisti.

Responsabile: Dott. Silvio Sarubbo

Case Manager: Malgorzata Michalska

Sede: Neurochirurgia - Ospedale Santa Chiara – Largo medaglie d'Oro, 9 - 38122 Trento

Segreteria: lunedì-venerdì 08.00-15.00

Tel.: 3386543782 (81031)

mail: prepostnch@apss.tn.it

5.1.2. Gruppo Multidisciplinare Neuro-oncologico (GMN)

Descrizione

Ha sede presso l'Ospedale "Santa Chiara" che funge da centro *hub* per il trattamento di tali patologie (vedi Figura 1, di seguito). Il Gruppo viene convocato dal/i Coordinatore/i con cadenza bisettimanale (il mercoledì alle ore 15:00), presso la sala riunioni della Radioterapia. All'interno del Gruppo sono presenti i membri responsabili e competenti per la definizione della strategia di trattamento di ogni singolo caso, secondo le flow-chart gestionali di seguito riportate e condivise, ed afferenti alle seguenti UU.OO. del contesto ospedaliero ("S. Chiara di Trento) e territoriale: Neurochirurgia, Neurologia, Radioterapia, Protonterapia, Oncologia, Radiologia (Neuroradiologia), Medicina Nucleare, Anatomia Patologica, Cure Palliative.

La discussione dei casi nell'ambito del GMN prevede la verbalizzazione degli esiti della discussione attraverso il SIO. Tutti i componenti del GMN possono includere casi alla discussione entro le ore 12.00 del giorno precedente all'incontro.

Nel caso di valutazioni di particolare urgenza tutti i referenti del GMN, ognuno per le proprie competenze, sono a disposizione per la valutazione.

Definizione del piano di trattamento e follow-up

I pazienti che, completato l'iter diagnostico, vengono considerati elegibili per la resezione chirurgica od approfondimento biotico sono affidati direttamente alla U.O. di Neurochirurgia, mediante il Case Manager Malgorzata Michalska nell'ambulatorio pre-post della neurochirurgia (tel.: 3386543782; prepostnch@apss.tn.it).

Dopo l'intervento chirurgico, una volta pervenuto l'esame istologico, il caso verrà discusso nel contesto del GMN e indirizzato agli specialisti oncologi e/o radioterapista per eventuali terapie adiuvanti.

I casi che non contemplano un'indicazione chirurgica o necessitano comunque di discussione multidisciplinare vengono portati in discussione al GMN.

La discussione nel contesto del GMN comprende:

- valutazione della completezza degli accertamenti ed eventuale pianificazione di ulteriori esami di completamento di diagnosi/stadiazione;
- pianificazione degli interventi (chirurgico, radioterapico, chemioterapico, follow-up neuroradiologico, palliativo);
- pianificazione delle terapie adiuvanti se l'intervento chirurgico già eseguito
- pianificazione di ulteriori eventuali consulenze;
- verbalizzazione informatica.

Gli appuntamenti per le valutazioni oncologica e radioterapica verranno comunicati dalle rispettive Segreterie al Case Manager, che si farà carico di comunicarli ai pazienti.

Il follow-up per la patologia della serie gliale e per i meningiomi verrà definito dagli specialisti del GMN e programmato e comunicato dal Case Manager ai pazienti o nell'ambito dell'AN. La gestione del follow-up dei secondarismi è affidata ai colleghi della oncologia e radioterapia o, eventualmente, comunicata dopo discussione multidisciplinare dal Case Manager ai colleghi degli ospedali periferici o ai colleghi di Medicina Generale e del servizio di Cure Palliative che potranno comunque accedere alle decisioni del GMN mediante SIO.

In generale, tutte le informazioni e la comunicazione relative al tipo di trattamento individuato nel contesto del GMN vengono comunicati al paziente ed ai familiari dallo specialista responsabile dello stesso (es.: radioterapisti per la terapia radiante; oncologi per i trattamenti chemioterapici; ecc.).

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DI DIAGNOSI E CURA DELLA PATOLOGIA NEURO-ONCOLOGICA CEREBRALE	
		Revisione 0
		Agosto 2019
		Pagina 9 di 30

Componenti GMN

Direttore Scientifico		
Direttore U.O. Neurochirurgia	Neurochirurgia	0461/903058
Coordinatori		
Dott. Silvio Sarubbo	Neurochirurgia	0461-903281/3487
Dott. Dante Amelio	Protonterapia	0461-1953123
Case Manager		
Malgorzata Michalska	Neurochirurgia	338 6543782
Componenti		
Dott. Silvio Sarubbo	Neurochirurgia	0461-903281/3487
Dott. Francesco Corsini	Neurochirurgia	0461-903281/3487
Dott. Dante Amelio	Protonterapia	0461-1953106
Dott. Daniele Scartoni	Protonterapia	0461-1953106
Dott.ssa Stefania Filippini	Neurologia	0461-903281/3487
Dott.ssa Franca Chierichetti	Medicina Nucleare	0461-904423
Dott. Davide Donner	Medicina Nucleare	0461-903132/3236
Dott. Umberto Rozzanigo	Radiologia	0461-903543
Dott. Michele Nagliati	Radioterapia	0461-903900
Dott.ssa Patrizia Ferrazza	Radioterapia	0461903900
Dott.ssa Sonia Brugnara	Oncologia	0461903900
Dott. Gino Gobber	Cure Palliative	0461-904456
Dott.ssa Elena Maria Bonandini	Anatomia Patologica e Citodiagnostica	0461-903202/3103

5.1.3 Neurologia

Il paziente con sospetta neoplasia primitiva cerebrale viene comunemente ricoverato presso le UU.OO. di Neurologia di Trento o Rovereto e sottoposto agli approfondimenti radiologici di I e II livello nei casi di dubbia diagnosi differenziale. Nei casi di sintomatologia critica o sospetta tale, si eseguono gli accertamenti neurofisiologici e impostato il trattamento anticomiziale (laddove indicato).

Nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico con risveglio intra-operatorio e mappaggio elettrico diretto cortico-sottocorticale (awake surgery), viene eseguito uno studio neurofisiologico pre-chirurgico.

Tutti gli accertamenti, in caso di stabilità clinica, possono essere eseguiti nell'ambito dell'ambulatorio pre-



post-NCH.

I pazienti con Epilessia Tumorale, sottoposti ad intervento NCH, sono successivamente seguiti nell'ambito dell'Ambulatorio Epilessia (prenotazione tramite la Segreteria della Neurologia – 0461-903281), con un primo controllo a 3 mesi dall'intervento neurochirurgico e con successive scadenze, che sono dipendenti dal controllo di malattia.

5.1.4 Radiologia

La diagnostica per immagini dell'encefalo non si limita ad indagini standard di TC ed RM (definite imaging di I livello in questo percorso), ma si avvale anche di metodiche RM avanzate (II livello). Per casi selezionati, è disponibile anche l'approfondimento angiografico (in particolare per lesioni extra-assiali, quali meningiomi o emangiopericitomi, o lesioni intra-assiali come angio-reticulomi, emangioblastomi, ecc.). La U.O. di Radiologia fornisce quindi esami differenziati nelle diverse fasi dell'iter diagnostico-terapeutico dei pazienti affetti da patologia neuro-oncologica.

- **Diagnosi iniziale:** nel sospetto di neoformazioni intracraniche si eseguono studi morfologici TC o RM dell'encefalo con mdc per identificare e caratterizzare di tali lesioni.
- **Imaging RM avanzato:** la RM consente con metodiche di Diffusione (DWI), Perfusione (PWI) ed eventualmente di Spettroscopia (MRS) una migliore valutazione della estensione di malattia, del grado di malignità e del tipo istologico, utile ai fini prognostici oltre che terapeutici.
- **Pre-intervento neurochirurgico:** la pianificazione operatoria richiede uno studio dedicato con diffusione (60 direzioni) per trattografia, RM funzionale a riposo (RS-fMRI) ed eventuali sequenze volumetriche T1-dipendenti con mdc dopo posizionamento di fiduciali in caso sia prevista la neuronavigazione.
- **Controllo post-operatorio precoce:** viene effettuato lo studio RM convenzionale e di diffusione entro 48 ore dall'intervento per valutare il residuo neoplastico e le complicanze ischemiche o emorragiche prima che si sviluppi il danno di barriera emato-encefalica.
- **Pianificazione di Radio/Protonterapia:** per migliorare lo studio di centratura le immagini RM T1 e T2-dipendenti a spessore sottile possono anche essere sovrapposte a quelle medico nucleari con tecniche di Fusione PET-RM in fase di post-processing su workstation.
- **Follow-up in corso di Chemio e/o Radioterapia:** i controlli RM vengono in genere effettuati con cadenza trimestrale. Il protocollo richiede acquisizioni di PWI e DWI oltre a quelle convenzionali e con cadenze decise nel contesto della valutazione neurochirurgica anche controlli di RS-fMRI e DTI; in caso di sospetto viraggio neoplastico può essere utile integrare anche lo studio di Spettroscopia.



- **Angiografia:** viene effettuata per valutare la pervietà dei seni venosi e/o a scopo di embolizzazione pre-intervento neurochirurgico per lo più in caso di meningiomi, più raramente per neoplasie ipervascolarizzate a scopo di ridurre la perdita ematica intraoperatoria.

5.1.5 Medicina Nucleare

La U.O. di Medicina Nucleare effettua esami funzionali mediante tomografo ibrido PET/TC e radiofarmaci di tipo beta-emittente che, nel settore della neuro-oncologia, hanno le seguenti indicazioni ed i relativi marcatori:

- studio della cellularità in gliomi di basso ed alto grado per pianificazione biotica e definizione del piano di trattamento in radioterapia convenzionale e mediante protoni. Radiofarmaci: 18F-DOPA (6-fluoro-(18F)-L-dopa) e 18F-FET (18F-fluoro-etil-tirosina);
- studio del viraggio in gliomi di basso grado dopo trattamento. Radiofarmaco: 18F-FDG (18F-fluorodesossiglucosio);
- accertamento/stadiazione di eteroplasia primitiva extra-encefalica in presenza di metastasi cerebrale. Radiofarmaco: 18F-FDG (18F-fluorodesossiglucosio);
- definizione del piano di trattamento in radioterapia convenzionale e mediante protoni nel meningioma. Radiofarmaco: 68Ga-DOTATOC (68Ga-edotreotide).

Tutti gli esami prevedono elaborazioni complesse, anche con l'impiego di tecniche semi-quantitative, e co-registrazione per la fusione di immagini con le idonee sequenze RM.

5.1.6 Anatomia Patologica

Il servizio di Anatomia patologica fornisce le prestazioni necessarie ad un preciso inquadramento diagnostico istologico (su biopsia e pezzo operatorio) sec. WHO 2016 effettuando, qualora necessari, indagini di immunoistochimica e di biologia molecolare. Infatti nel 2016 è stata pubblicata la nuova edizione della WHO delle neoplasie del SNC in cui al quadro morfologico è stata associata anche una valutazione molecolare di significato diagnostico e/o prognostico/predittivo. La nuova classificazione prevede di inserire parametri molecolari, soprattutto relativamente ai gliomi diffusi, così da raggruppare neoplasie con markers prognostici simili, e biologicamente simili, soprattutto al fine di un preciso approccio terapeutico.

Significato e utilità del congelatore (esame istologico estemporaneo in corso di intervento chirurgico): la U.O. di Anatomia Patologica è disponibile ad effettuare esami intra-operatori delle lesioni cerebrali quando necessario a confermare e/o modificare la strategia chirurgica; per effettuare un esame estemporaneo adeguato sono necessarie notizie cliniche complete e un'adeguata quantità di materiale; non si effettuano esami al congelatore su biopsie stereotassiche. L'invio dell'intero materiale a fresco è incoraggiata al fine di poter preservare aliquote di tessuto neoplastico in biobanca per eventuali ulteriori indagini; in tal caso al

paziente sarà somministrato un apposito consenso.

La U.O. di Anatomia effettua di routine i seguenti esami molecolari: analisi di IDH1/2, metilazione di MGMT e perdita di eterozigosi per i loci 1p19q, secondo lo schema sotto riportato.

LGG	IDH1 con IIC; se negativo valutazione di IDH1/2 con BM
	FISH 1p19q
HGG	IDH1 con IIC; se negativo e paziente < 50 anni valutazione di IDH1/2 con BM
	MGMT con BM
	Ki67 e p53 con IIC

Le indagini immuno-istochimiche per IDH1 condotte su sezioni del tessuto fissato in formalina ed incluso in paraffina con anticorpo monoclonale H09 sono specifiche per la mutazione R132H del gene IDH1 e possono essere considerate un surrogato dell'analisi mutazionale mediante sequenza del gene IDH1; in caso di negatività in pazienti con LGG o HGG <50 anni si esegue indagine mutazionale per i geni IDH1 e IDH2.

Come complemento diagnostico vengono inoltre effettuate indagini di immunoistochimica per Ki67 e p53. Le metodiche di biologia molecolare richiedono un tempo medio di circa 15 giorni.

		Histologic classification	
		Diffuse astrocytoma	Oligodendroglioma
Molecular information			"Oligoastrocytoma" or ambiguous histology
	IDH-mut, 1p/19q-nondelet, ATRX loss	Diffuse astrocytoma, ATRX loss of expression	Diffuse glioma* (oligodendroglioma phenotype), 1p/19q non-deleted, ATRX loss of expression
	IDH-mut, 1p/19q-codelet, ATRX intact	Diffuse glioma (astrocytoma phenotype), 1p/19q-codeleted	Oligodendroglioma, 1p/19q-codeleted
	IDH wild type	Diffuse astrocytoma, IDH wild type*	Diffuse glioma* (oligodendroglioma phenotype), IDH wild type*
	Testing not performed	Diffuse astrocytoma, NOS	Oligodendroglioma, NOS
			"Diffuse glioma, NOS"

I **meningiomi** vengono suddivisi in I, II e III grado a seconda essenzialmente dell'indice mitotico (< 4 mitosi / 10HPF GI, >= 4 mitosi / 10HPF GII e >= 20 mitosi / 10 HPF GIII), dell'atipia e della presenza di necrosi. In genere la sola morfologia è sufficiente per formulare una diagnosi corretta, tuttavia talora possono essere necessarie indagini immunoistochimiche per effettuare una diagnosi differenziale con altre neoplasie a cellule fuse.

Nelle sospette **metastasi cerebrali** la diagnosi istopatologica viene effettuata anche con l'ausilio di indagini immunoistochimiche, possibili solo su materiale fissato e processato in modo ottimale, e per tanto risulta necessario avere a disposizione materiale che non sia stato utilizzato per una eventuale diagnosi intraoperatoria. Su tali campioni saranno effettuate eventuali ulteriori indagini immunoistochimiche e test molecolari di significato predittivo (es.: mutazioni EGFR, Braf, ALK, ROS1, ecc.) al fine di un opportuno trattamento del paziente in funzione della primitività della lesione.



5.1.7. Oncologia

L'U.O. di Oncologia dell'Ospedale "S. Chiara" di Trento garantisce il trattamento in regime di ricovero ordinario o ambulatoriale delle neoplasie primitive e secondarie del SNC. Questo Reparto rappresenta il centro hub per la valutazione e la definizione del programma terapeutico e si avvale del supporto dei DH degli ospedali periferici nella somministrazione dei trattamenti antitumorali per i pazienti residenti nei territori di competenza degli ospedali spoke (Arco, Cavalese, Borgo, Rovereto, Tione, Cles).

Sulla base delle caratteristiche istopatologiche della neoplasia il trattamento proposto sarà pertanto :

Glioblastoma

Prima Linea: Temozolomide 75mg/m²/die, in associazione a radioterapia seguita da Temozolomide di mantenimento post RT: 150- 200mg/m²/dal giorno 1 al giorno 5 ogni 28 giorni per 6-12 cicli

Seconda Linea e successive:

- Fotemustina: induzione 100mg/m² 1°,2°,3° settimana, seguita da 4-6 settimane di pausa
Mantenimento (a recupero ematologico): 100mg/m² giorno 1 ogni 21 giorni fino a progressione
- Bevacizumab e CPT-11 ogni 14 gg
- PCV: Lomustina 110mg/m² giorno 1; Procarbazina 60mg/m² dal giorno 8 al giorno 21; Vincristina 1,4mg/m² (max 2 mg tot) giorni 8 e 29; il ciclo si ripete ogni 8 settimane x 4-6 cicli.
- Temozolomide metronomico: 50mg/m²/die continuativamente (in particolare in pazienti con MGMT metilato)

Astrocitoma Anaplastico

Prima Linea: trattamento radiante seguito da Temozolomide 150-200mg/m² per 12 cicli

Seconda Linea e successive:

- Fotemustina: induzione 100mg/m² 1°,2°,3° settimana, seguita da 4-6 settimane di pausa
Mantenimento (a recupero ematologico): 100mg/m² giorno 1 ogni 21 giorni fino a progressione
- Bevacizumab e CPT-11 ogni 14 gg
- PCV: lomustina 110mg/m² giorno 1; Procarbazina 60mg/m² dal giorno 8 al giorno 21; Vincristina 1,4mg/m² (max 2 mg tot) giorni 8 e 29; ciclo ogni 8 settimane per 4-6 cicli
- Temozolomide metronomico: 50mg/m²/die continuativamente (in particolare in pazienti con MGMT metilato)

Oligodendroglioma Anaplastico

Prima Linea: Radioterapia seguito da schema PCV x 6 cicli

Seconda Linea:

- Fotemustina: induzione 100mg/m² 1°,2°,3° settimana, seguita da 4-6 settimane di pausa
Mantenimento (a recupero ematologico): 100mg/m² giorno 1 ogni 21 giorni fino a progressione
- Temozolomide metronomico: 50mg/m²/die continuativamente

 <i>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</i>	PERCORSO DI DIAGNOSI E CURA DELLA PATOLOGIA NEURO-ONCOLOGICA CEREBRALE	
		Revisione 0
		Agosto 2019
		Pagina 14 di 30

Glioma di Basso Grado

Prima Linea: Radioterapia seguita da schema PCV (vedi sopra)

Seconda Linea:

- Fotemustina: induzione 100mg/m² 1°,2°,3° settimana, seguita da 4-6 settimane di pausa
Mantenimento (a recupero ematologico): 100mg/m² giorno 1 ogni 21 giorni fino a progressione
- Temozolomide metronomico: 50mg/m²/die continuativamente

5.1.8 Radioterapia

Dopo il consulto multidisciplinare, in base alle condizioni cliniche, alle caratteristiche della neoplasia e alle finalità, il paziente viene indirizzato alla U.O. di Radioterapia per l'esecuzione del trattamento che può avere intento esclusivo, adiuvante o palliativo.

La prima visita viene eseguita presso l'ambulatorio di Radioterapia ai Poliambulatori situato alla Palazzina Crosina-Sartori. In questa occasione il medico radioterapista informa il paziente riguardo le indicazioni alla radioterapia, gli effetti avversi acuti e cronici radio-indotti e prenota l'appuntamento per la TC di simulazione finalizzata alla pianificazione del trattamento, previa firma del consenso informato. Qualora prevista chemioterapia concomitante il paziente viene segnalato all'U.O. di Oncologia Medica per la prima valutazione.

Le successive fasi per la predisposizione del trattamento radioterapico comprendono:

- delineazione dei volumi di trattamento e delle strutture critiche;
- preparazione del piano di cura da parte del personale della fisica sanitaria e successiva valutazione e approvazione dello stesso da parte del medico radioterapista;
- esecuzione del trattamento (generalmente in regime ambulatoriale) previo contatto telefonico con il paziente; sono inoltre previste visite ambulatoriali in corso di terapia per valutare la tolleranza alla radioterapia.

Al termine del trattamento radioterapico vengono fornite al paziente indicazioni per la prosecuzione delle cure e del follow-up.

5.1.9 Protonterapia

La Protonterapia è una modalità di irradiazione particolarmente evoluta che sfrutta le proprietà fisiche dei protoni per garantire una migliore distribuzione di dose nei tessuti irradiati. Questa caratteristica può essere sfruttata, in alcune patologie, per erogare una maggiore dose al tumore migliorando il controllo di malattia senza aumentare i rischi legati al trattamento e, in altre patologie, per ridurre il rischio di effetti collaterali erogando una dose convenzionale di radiazioni.

L'indicazione in merito ad un possibile trattamento di protonterapia viene discussa collegialmente caso per

caso durante il consulto multidisciplinare.

I casi in cui si ritenga più idoneo un trattamento di protonterapia rispetto alla radioterapia con fotoni vengono indirizzati alla U.O. di Protonterapia per la valutazione clinica del paziente e l'esecuzione del trattamento che può avere intento curativo esclusivo o adiuvante.

La prima visita viene eseguita presso gli ambulatori del Centro di Protonterapia. In questa occasione i medici radioterapisti di riferimento per le patologie neuro-oncologiche (e componenti del GMN) valutano il paziente e lo informano riguardo all'indicazione al trattamento di protonterapia, le sue modalità e caratteristiche, agli effetti avversi acuti e cronici radio-indotti e concordano l'esecuzione degli esami di pianificazione (TC, RM ed eventualmente PET), previa firma del consenso scritto. Qualora si ravvisi una possibile indicazione a chemioterapia concomitante non precedentemente discussa nel gruppo multidisciplinare, il paziente viene segnalato per discussione nel gruppo multidisciplinare e all'UO di Oncologia per prima valutazione.

Le successive fasi per la predisposizione del trattamento di protonterapia comprendono:

- delineazione dei volumi di trattamento e degli organi critici
- preparazione del piano di cura da parte del personale della fisica della protonterapia e successiva valutazione e approvazione dello stesso da parte del medico radioterapista
- esecuzione del trattamento (generalmente in regime ambulatoriale) previo contatto telefonico con il paziente. Sono inoltre previste visite ambulatoriali in corso di terapia per valutare la tolleranza alla radioterapia.

Ad oggi c/o il Centro di Protonterapia vengono erogati trattamenti per neoplasie primitive del sistema nervoso centrale (sia intra- che extra-assiali) e della base cranica. Il trattamento delle neoplasie secondarie (localizzazioni metastatiche) è in fase di avvio.

Il trattamento dei tumori primitivi cerebrali e della base cranica di basso grado in prima diagnosi comprende: gliomi di basso grado, ependimoma, medulloblastoma, meningioma, schwannoma, adenoma ipofisario, cordoma, condrosarcoma, craniofaringioma, altre patologie rare

Il trattamento dei tumori primitivi cerebrali e della base cranica di alto grado in prima diagnosi, con esclusione dei glioblastomi, comprende: meningioma, glioma anaplastico, altre patologie rare

Il trattamento delle recidive di tumori cerebrali primitivi di alto e basso grado, dopo un precedente trattamento radioterapico, comprende: glioblastoma, gliomi di basso grado, glioma anaplastico, ependimoma, medulloblastoma, meningioma, schwannoma, adenoma ipofisario, cordoma, condrosarcoma, craniofaringioma, altre patologie rare.

Il Centro eroga trattamenti di protonterapia con tecnica attiva (spot scanning).

Per i casi di maggiore complessità e dove necessario è possibile l'elaborazione ed erogazione di trattamenti ad intensità modulata (IMPT).

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO DI DIAGNOSI E CURA DELLA PATOLOGIA NEURO-ONCOLOGICA CEREBRALE	
		Revisione 0
		Agosto 2019
		Pagina 16 di 30

A seconda del tipo di patologia e della sua estensione, il trattamento può essere erogato in frazionamento convenzionale (25-35 sedute), o radiocirurgico (1-5 sedute).

Al termine del trattamento radioterapico vengono fornite al paziente indicazioni per la prosecuzione delle cure e del follow-up.

5.1.10 Rete Cure Palliative

La Rete di cure palliative della APSS prende in carico tutti i pazienti neoplastici con malattia avanzata o in fase di terminalità, salvo diversa indicazione da parte del paziente stesso. La segnalazione può essere inoltrata da qualunque operatore coinvolto nel percorso di cura (oncologo, radioterapista, neurologo, neurochirurgo, MMG, ecc.) e va inviata secondo le modalità attualmente in uso agli operatori della Rete del territorio di competenza.

I criteri clinici di segnalazione sono stati individuati (non eleggibilità alla cura attiva o probabile ultima linea di CT in atto) e sono previsti dalla procedura citata (Del. Az. 351/2013) così come ruoli, compiti e responsabilità degli operatori attivi nella Rete.

Le linee guida delle società scientifiche di riferimento (ESMO, ASCO, NCCN, EAPC, ecc.) segnalano che l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di cura oncologica dei pazienti sintomatici con malattia avanzata e/o metastatica è utile per il controllo del dolore e degli altri sintomi, consente di valutare i bisogni relazionali, psicologici, sociali e le problematiche nutrizionali, permette di scongiurare l'abbandono terapeutico e di individuare il migliore contesto di cura; l'intervento dell'équipe di cure palliative, delle quali il MMG è parte integrante, accompagna paziente e famiglia nell'accettazione della fase avanzata della malattia, sostiene l'équipe del reparto nelle strategie terapeutiche e comunicative, facilita la continuità ospedale territorio attraverso l'attivazione dell'assistenza domiciliare o residenziale. Risulta così strategico individuare le modalità utili per la segnalazione "precoce" e la presa in carico tempestiva nella Rete di cure palliative dei pazienti con neoplasia cerebrale primitiva avanzata o malattia cerebrale metastatica e allo scopo possono essere utilizzati percorsi e modalità già presenti in APSS:

- 1) Informazione (*da parte degli specialisti*) al paziente e alle famiglie che le cure palliative sono parte integrante del trattamento oncologico;
- 2) Partecipazione del palliativista al consulto multidisciplinare;
- 3) Attivazione della consulenza del palliativista nelle degenze delle UUOO coinvolte attraverso una richiesta SIO
- 4) Attivazione della visita congiunta in reparto tra l'équipe di cura e l'équipe di cure palliative in ogni ospedale del Trentino con le modalità previste dall'organizzazione locale (*a Trento ogni giorno il palliativista ed il coordinatore di percorso delle cure palliative sono presenti in ospedale, con base in oncologia e radioterapia*);

- 5) Visita congiunta ambulatoriale presso i Day-hospital oncologici e/o gli ambulatori divisionali;
- 6) Presa in carico domiciliare nella Rete di cure palliative modulata secondo le necessità cliniche e assistenziali in un livello "base" gestito dal MMG e dall'infermiere referente e in un livello "specialistico", partecipato e gestito dall'équipe multiprofessionale;
- 7) Presa in carico residenziale nella Rete di cure palliative (hospice);
- 8) Supporto agli operatori delle RSA del Trentino per tutti i pazienti individuati, segnalati e ivi residenti.

5.2 Le **ATTIVITA'** che per ciascuna delle fasi del percorso e per tipologia di paziente sono descritte nelle flow chart di seguito riportate.

6. DIAGRAMMA DI FLUSSO

Flow-Chart – I

Accesso al percorso e prima gestione ed inquadramento

Flow-Chart – IIa

Paziente candidato a resezione chirurgica

Flow-Chart – IIb

Paziente non candidato a resezione chirurgica

Flow-Chart – IIIa

Paziente con glioma di alto grado

Flow-Chart – IIIb

Paziente con glioma di basso grado

Flow-Chart – IIIc

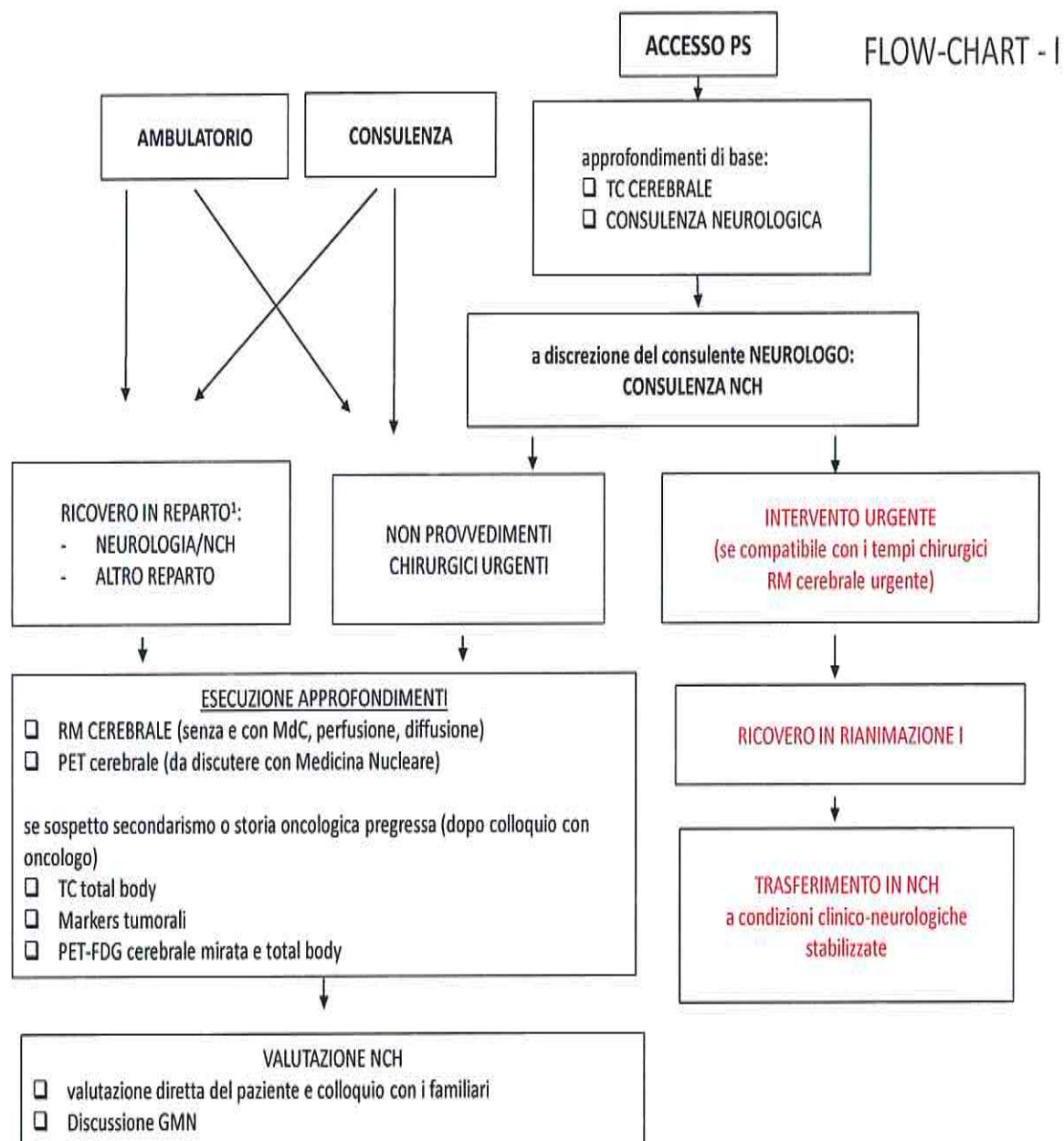
Paziente con ripresa di malattia o progressione di glioma

Flow-Chart – IV

Paziente con meningioma

Flow-Chart – V

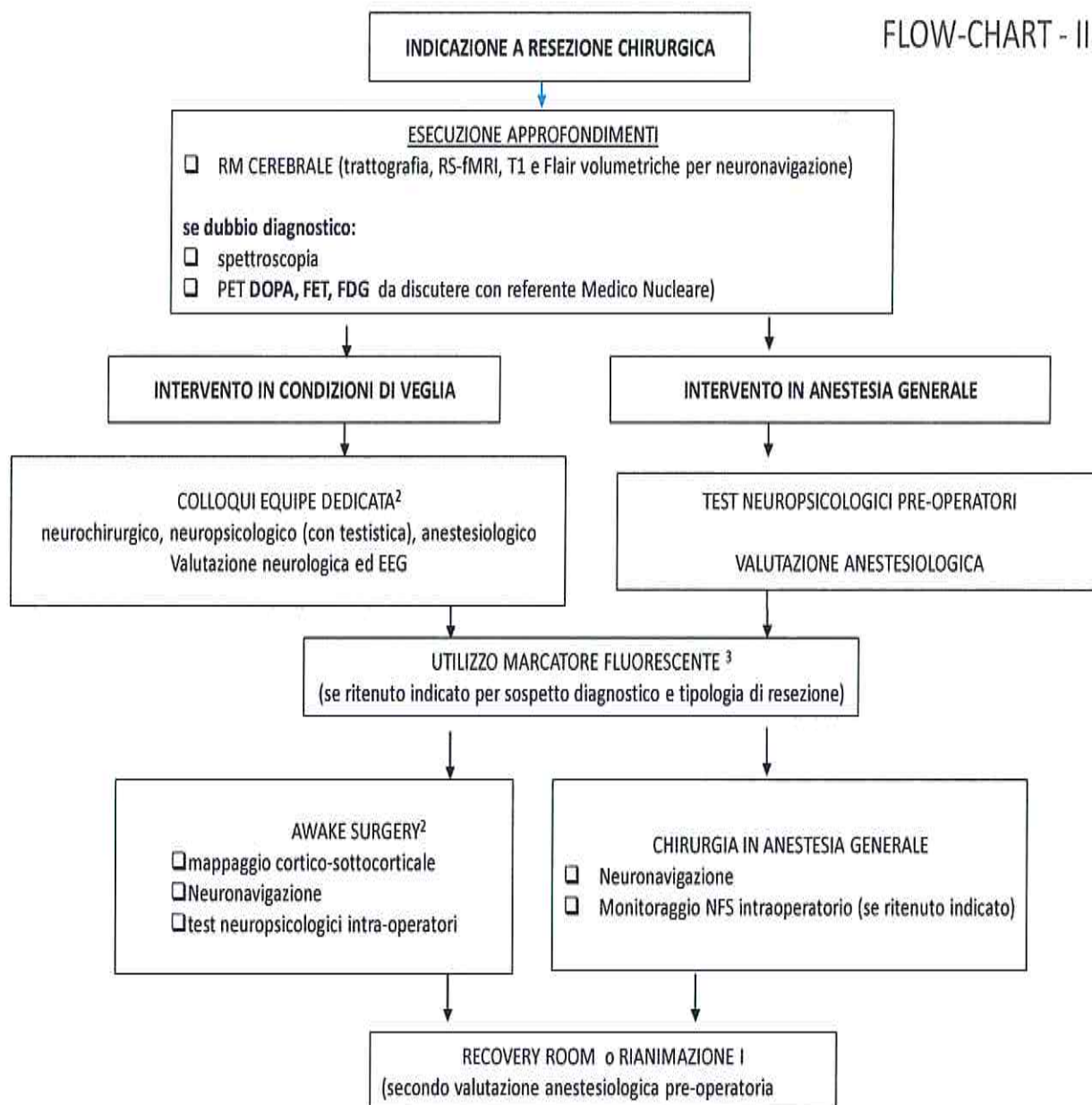
Paziente con secondarismo cerebrale



NOTE:

¹ **A discrezione del collega neurologo in considerazione di: sintomatologia ed entità, condizioni cliniche, età, comorbidità, sospetto diagnostico**

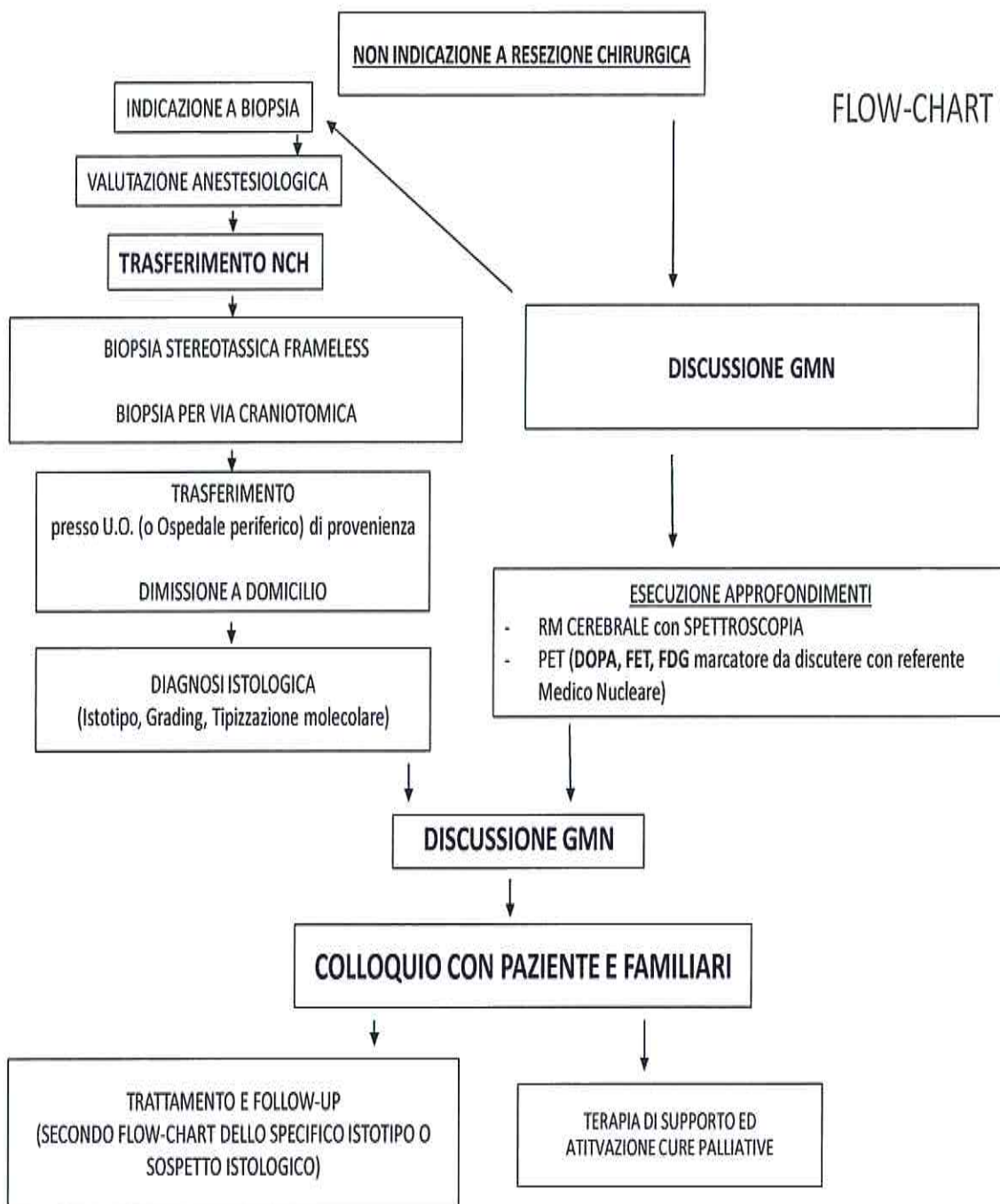
FLOW-CHART - IIa



NOTE:

² Vedi anche procedura aziendale APSS "awake surgery" (allegato 1)

³ Procedura aziendale in via di definizione affidata al personale medico ed infermieristico della U.O. di NCH





GLIOMA DI ALTO GRADO

FLOW-CHART – IIIa
gliomi di alto grado

TRATTAMENTO RADICALE

GLIOBLASTOMA

☐ se età > 70 aa RT ipofrazionata (40 Gy in 15 fr) + valutare TMZ concomitante e sequenziale per 12 cicli

☐ se età < 70 aa RT con frazionamento convenzionale (max 60 Gy, entro 4-6 settimane dalla chirurgia) + TMZ concomitante e sequenziale per 6/12 cicli

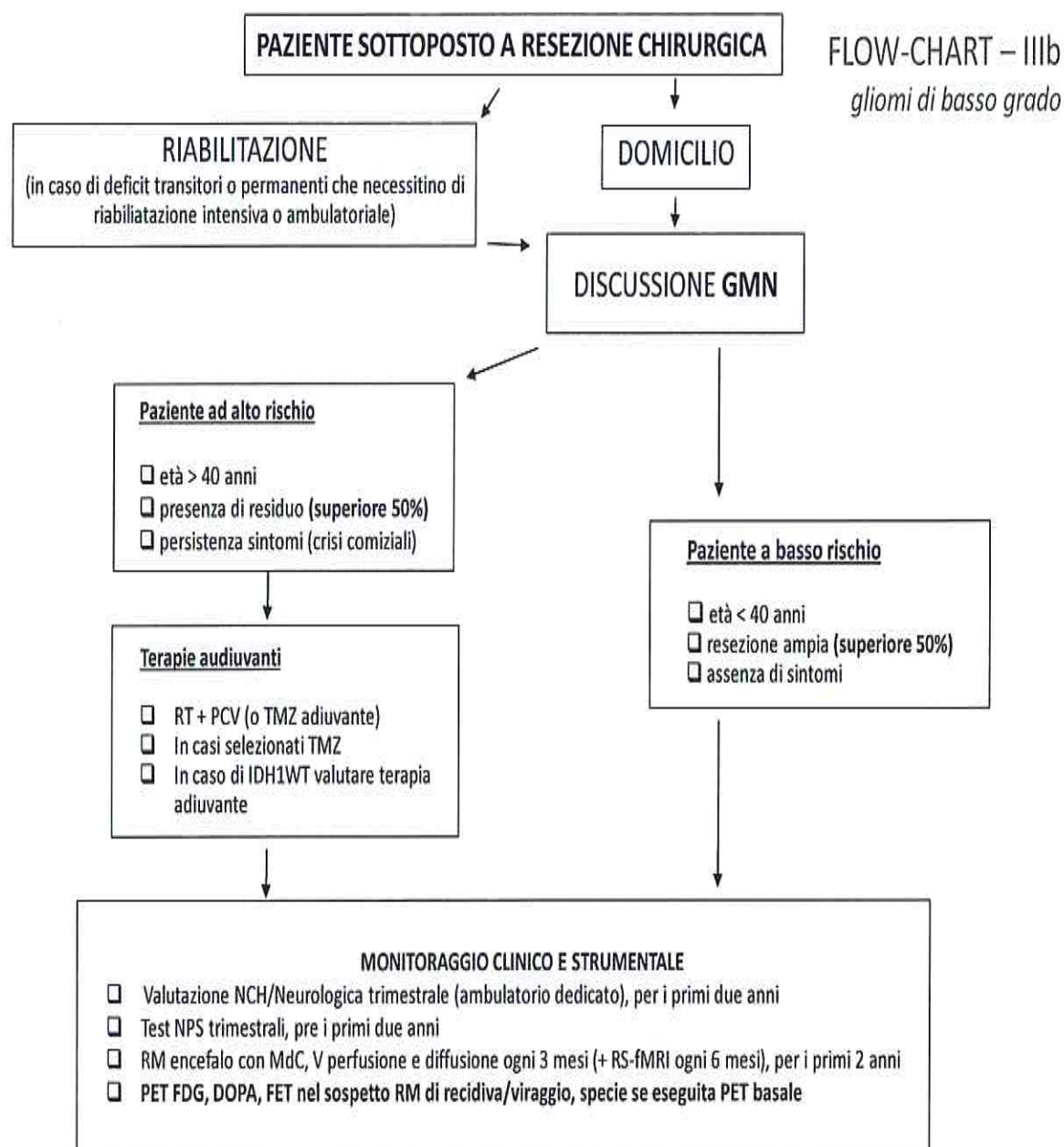
GLIOMA ANAPLASTICO

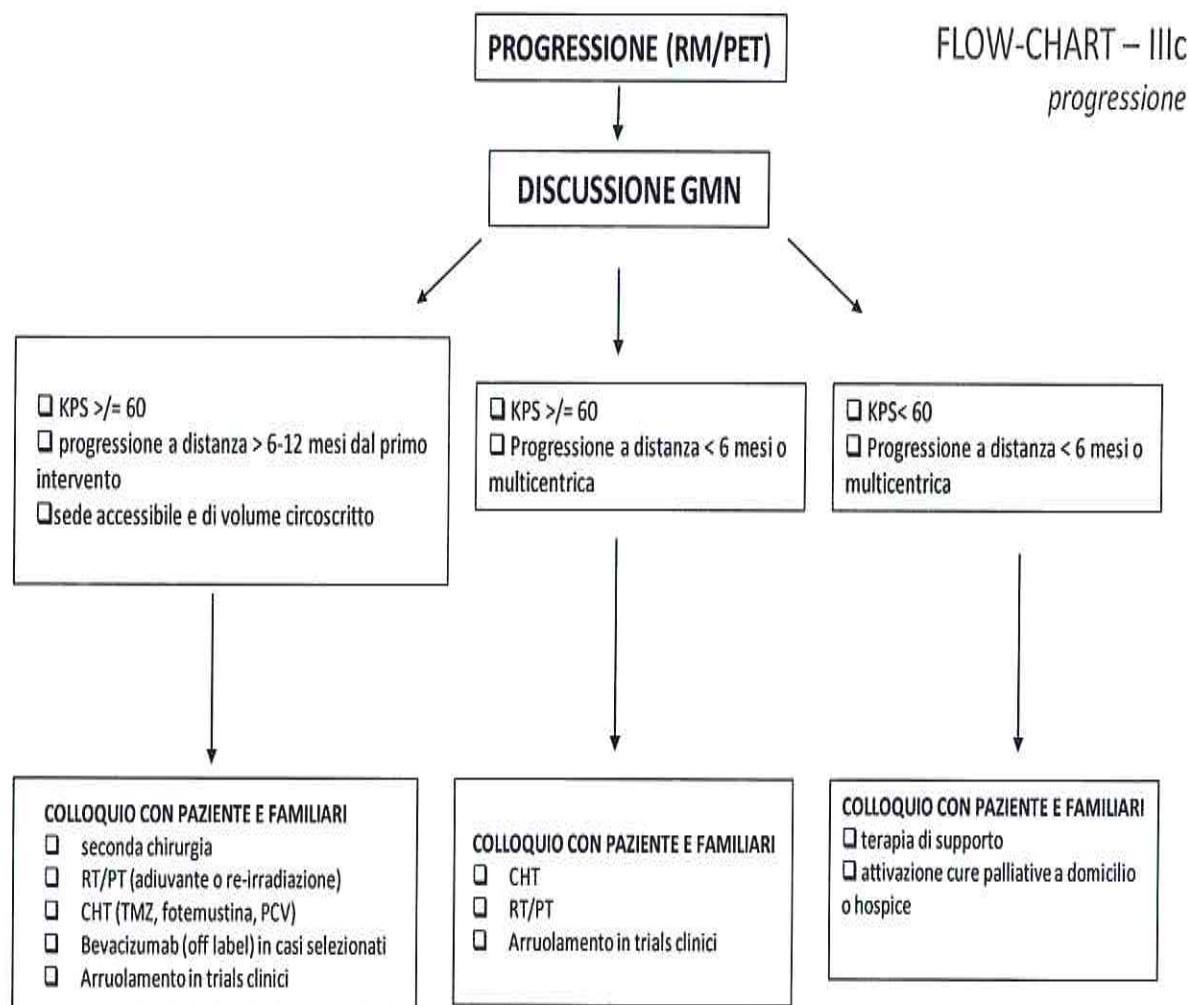
RT/PT con frazionamento convenzionale (59.4/60 Gy, entro 4-6 settimane dalla chirurgia) + TMZ sequenziale per 12 cicli o PCV sequenziale per 6 cicli in caso di istologia oligodendrogliale.

TRATTAMENTO PALLIATIVO

RT ipofrazionata: 40 Gy in 15 fr o 30 Gy in 10 fr
+ valutare TMZ concomitante e sequenziale per 12 cicli

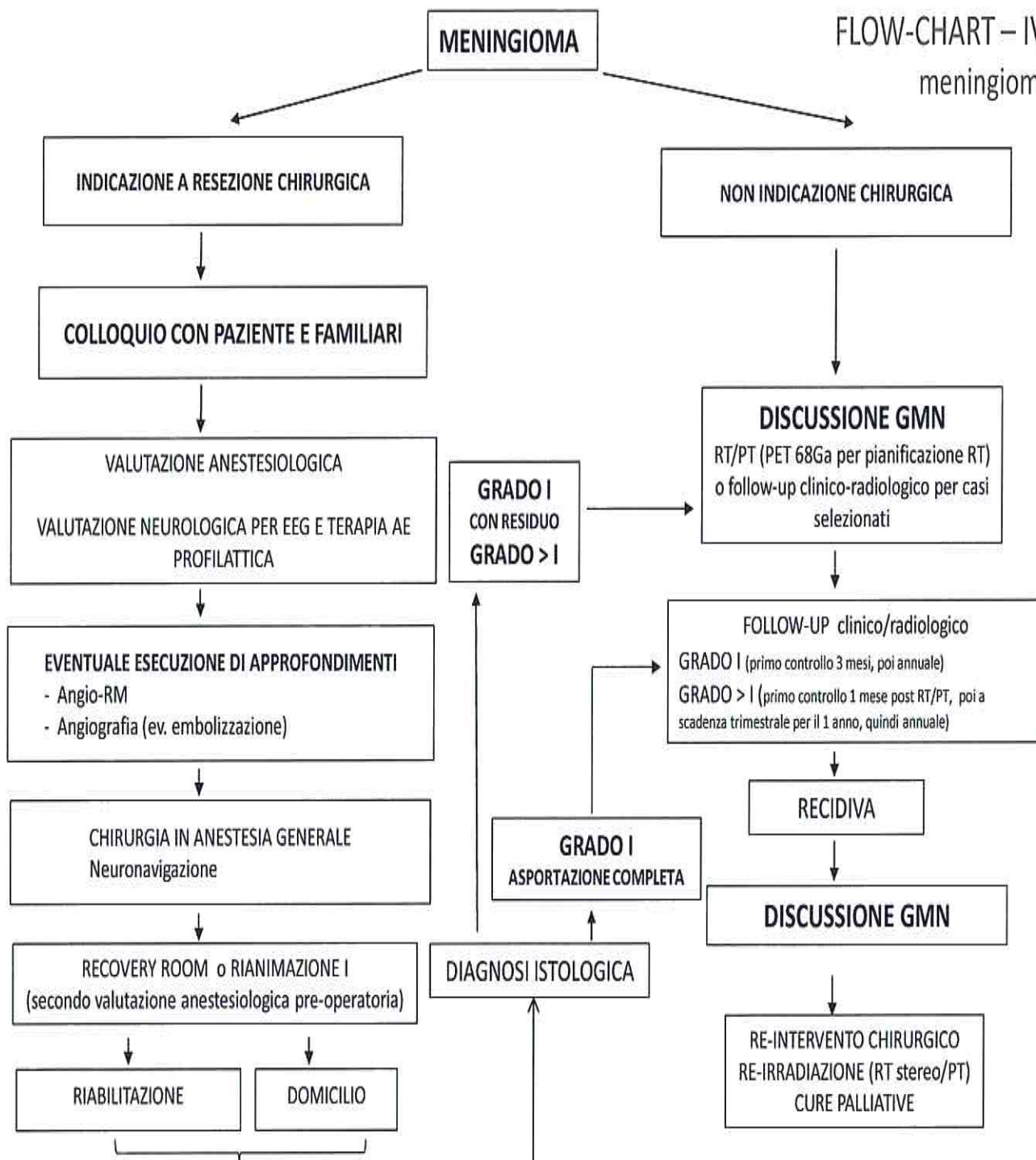
RM mdc a 30 giorni dalla fine della RT poi ogni 3 mesi per 2-3 anni, a seguire





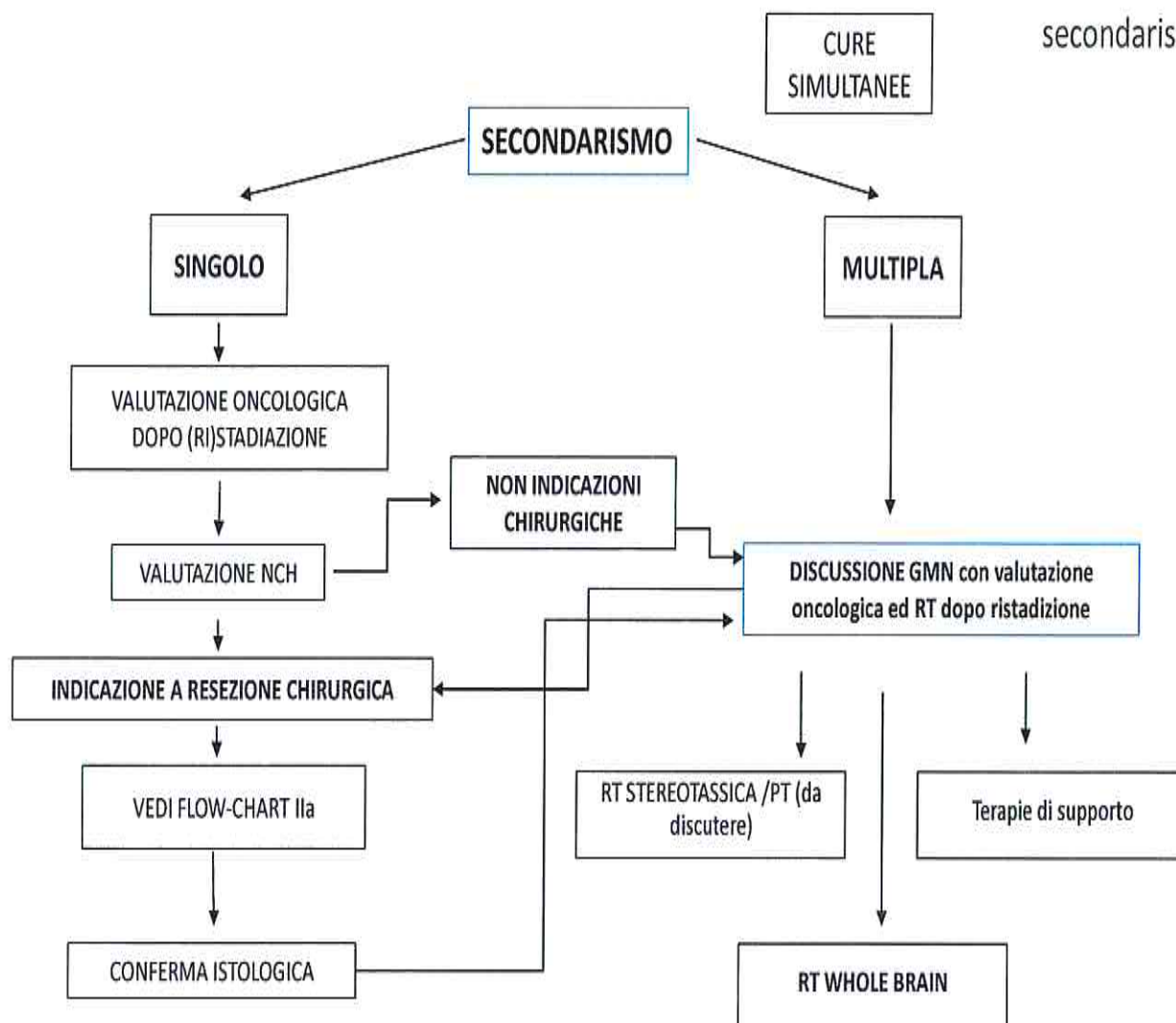


FLOW-CHART – IV
meningiomi





FLOW-CHART – V
secondarismo



7. DATI E INDICATORI

Per il monitoraggio del percorso sono individuati gli indicatori sotto elencati.

Codifica indicatore	PDT patologia neuro-oncologica cerebrale 1
Denominazione	Percentuale di pazienti con tumore cerebrale, e per cui sia stata posta indicazione chirurgica, operati entro 30 gg dal completamento della fase diagnostica
Descrizione operativa del numeratore	Pazienti con tumore cerebrale, e per cui sia stata posta indicazione chirurgica, operati entro 30 gg dal completamento della fase diagnostica
Descrizione operativa del denominatore	Pazienti con tumore cerebrale per cui sia stata posta indicazione chirurgica al completamento della fase diagnostica
Standard	90%
Periodicità di recupero dei dati	annuale

Codifica indicatore	PDT patologia neuro-oncologica cerebrale 2
Denominazione	Percentuale di pazienti operati per glioma cerebrale che eseguono RM entro 48 h dall'intervento
Descrizione operativa del numeratore	Pazienti operati per glioma cerebrale che eseguono RM entro 48 h dall'intervento
Descrizione operativa del denominatore	Pazienti operati per glioma
Standard	80%
Periodicità di recupero dei dati	annuale

Codifica indicatore	PDT patologia neuro-oncologica cerebrale 3
Denominazione	Percentuale di pazienti operati con glioma cerebrale che iniziano radioterapia entro 50 gg dall'intervento
Descrizione operativa del numeratore	Pazienti operati con glioma cerebrale che iniziano radioterapia entro 50 gg dall'intervento
Descrizione operativa del denominatore	Pazienti operati per glioma cerebrale (radicalmente o sottoposti a biopsia)
Standard	90%
Periodicità di recupero dei dati	annuale

Codifica indicatore	PDT patologia neuro-oncologica cerebrale 4
Denominazione	Percentuale di pazienti operati con neoplasia cerebrale secondaria che iniziano il trattamento chemioterapico, se indicato, entro 60 gg dall'intervento
Descrizione operativa del numeratore	Pazienti operati con neoplasia cerebrale secondaria che iniziano il trattamento chemioterapico, se indicato, entro 60 gg



Descrizione operativa del denominatore	Pazienti operati con neoplasia cerebrale secondaria che iniziano il trattamento chemioterapico, se indicato
Standard	90%
Periodicità di recupero dei dati	annuale

Codifica indicatore	PDT patologia neuro-oncologica cerebrale 5
Denominazione	Presa in carico nelle Rete di cure palliative dei pazienti con neoplasia primitiva e secondaria in progressione di malattia
Descrizione operativa del numeratore	Pazienti con neoplasia primitiva e secondaria in progressione di malattia presi in carico dalla Rete Cure palliative
Descrizione operativa del denominatore	Pazienti con neoplasia primitiva e secondaria in progressione di malattia
Standard	100%
Periodicità di recupero dei dati	annuale

8. DOCUMENTI COLLEGATI

- Procedura per la gestione del paziente candidato ad intervento neurochirurgico di "awake craniotomy"

9. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE

9.1 Diffusione

- Nota informativa a tutti i destinatari del Percorso
- Presentazione del documento alle Associazioni di pazienti/rappresentanti dei Cittadini per il tramite della Consulta provinciale per la Salute.
- Pubblicazione del Percorso nel sito internet di APSS

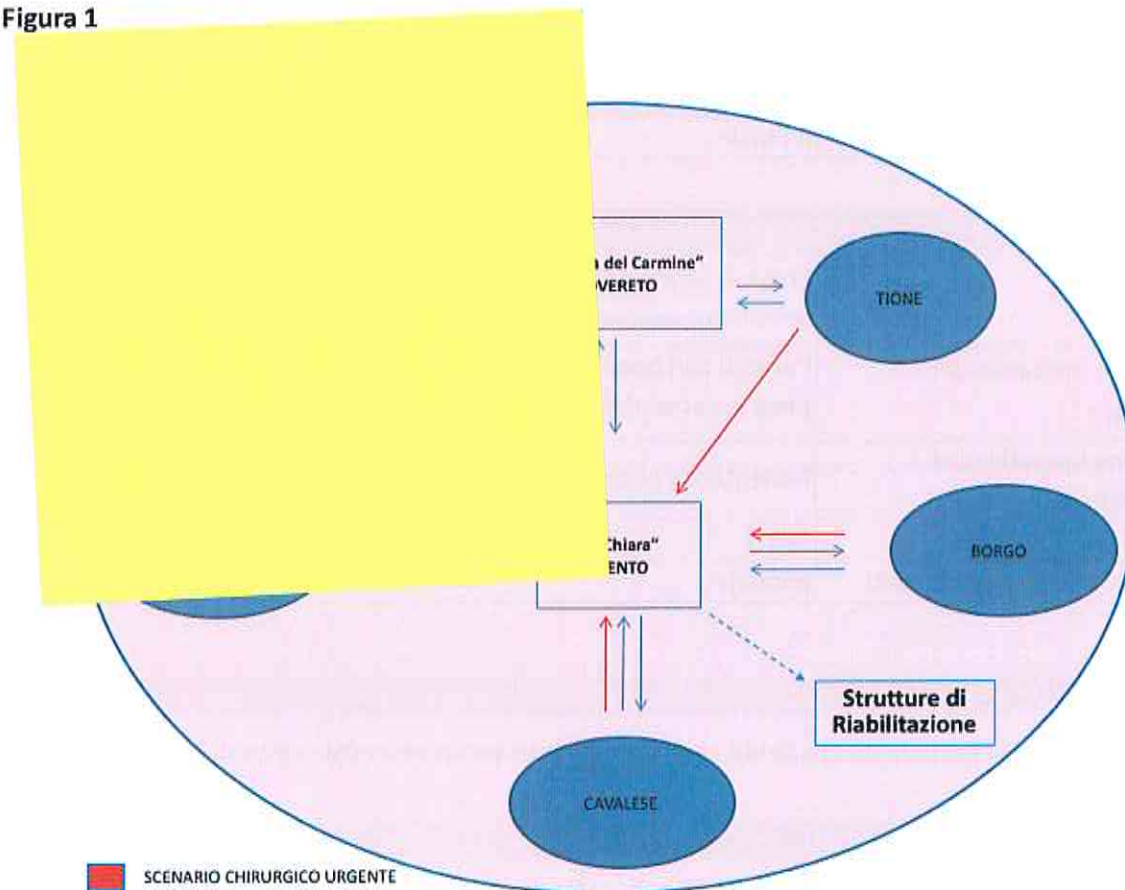
9.2 Implementazione

In una ottica di rete, l'Ospedale S. Chiara rappresenta il centro *hub* per la diagnosi e il trattamento dei pazienti affetti da tumore cerebrale.

Le restanti strutture del Servizio Ospedaliero Provinciale, centri *spoke*, costituiscono i nodi della rete che può accompagnare il percorso dei pazienti e dei propri familiari nel modo più corretto, efficiente ed umano possibile con una ottimizzazione anche delle risorse e dei costi. Esiste infatti la possibilità, già oggi, di eseguire gli esami neuroradiologici di primo livello (RM senza e con MdC, PWI e DWI) non solo a nel Presidio Ospedaliero di Trento ma anche in quelli di Rovereto e Cles, così come è effettuata la somministrazione dei trattamenti chemioterapici e follow-up clinici e sierologici nel contesto di tutti i Presidi Ospedalieri, con la consulenza ed il supporto del GMN e dei diversi specialisti coinvolti secondo un modello di gestione tipo "*hub and spoke*" come quello riportato nella Figura 1, di seguito, e nel rispetto della continuità assistenziale territoriale garantite dai MMG e dalla rete delle Cure Palliative.



Figura 1



10.ELENCO DESTINATARI

PER COMPETENZA

- Personale medico e delle professioni sanitarie delle Unità Operative di Neurochirurgia, Neurologia, Radiologia, Medicina Nucleare, Anatomia Patologica, Oncologia Medica, Radioterapia Oncologica, Protonterapia, Anestesia e Rianimazione 1 – Ospedale di Trento
- Personale medico dell'Unità Operativa di Cure Palliative
- Personale delle professioni sanitarie delle Cure Domiciliari e Palliative dell'Area delle Cure Primarie

PER CONOSCENZA

- Direttore Generale
- Direttore Sanitario
- Direttore Integrazione Socio-Sanitaria
- Direttore Amministrativo
- Direttore Servizio Ospedaliero Provinciale
- Direttore Servizio Territoriale
- Direttore Area Cure Primarie
- Direttore Dipartimento di Staff
- Dipartimento di Governance

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Cure palliative precoci e simultanee - Documento intersocietario AIOM-SICP- 2015
- Dallabona M, Sarubbo S; Merler S, Corsini F, Pulcrano G, Rozzanigo U, Barbareschi M, Chioffi F. Impact of mass effect, tumor location, age, and surgery on the cognitive outcome of patients with high-grade gliomas: a longitudinal study. *Neuro Oncol Practice* 2017; 4(4): 229–240
- Essig M, Anzalone N, Combs S.E, Dorfner A, Lee S-K, Picozzi P, Rovira A, Weller M, Law M. MR Imaging of Neoplastic Central Nervous System Lesions: Review and Recommendations for Current Practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 333:803-17 May 2012
- Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, von Deimling A, Stavrinou P, Lefranc F, Lund-Johansen M, Moyal EC, Brandsma D, Heriksson R, Soffietti R, Weller M. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 2016 Sep;17(9):e383-e391 2016 Aug 30 Review
- Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, la Fougere C, Langen KJ, Lopci E, Lowe V, McConathy J, Quick HH, Sattler B, Schuster DM, Tonn JC, Weller M. A joint RANO/EANO/EANM Practice Guideline/SNMMI Procedure Standard for Imaging of Gliomas using PET with Radiolabeled Amino Acids and 18FDG: Version 1.0 *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 Dec 5.
- Le cure palliative nel malato neurologico- Documento intersocietario SICP-SIN 2018
- Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Beatriz Lopes M, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P; International Society Of Neuropathology--Haarlem. *Brain Pathol* 2014;24(5):429-35 (International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading)
- Neoplasie cerebrali - Linee guida AIOM - edizione 2018
- Pace A et al: European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adult with glioma. *Lancet Oncol* 2017, 18: e330-340
- Sarubbo S, Latini F, Panajia A, Candela C, Quatrone R, Milani P, Fainardi E, Granieri E, Trapella G, Tugnoli V, Cavallo MA. Awake surgery in low-grade gliomas harboring eloquent areas: 3-year mean follow-up. *Neurol Sci.* 2011 Oct;32(5):801-10
- Sarubbo S, De Benedictis A, Merler S, Mandonnet E, Balbi S, Granieri E, Duffau H. Towards a functional atlas of human white matter. *Hum Brain Mapp.* 2015 Aug;36(8):3117-36
- Soffietti R et al: Diagnosis and treatment of brain metastasis from solid tumors: guidelines from the EANO 2017, 162-174.
- Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frenay M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegel T, Smits A, Stupp R, Wick W; European Federation of Neurological Societies. Guidelines on management of low-grade gliomas: a report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010 Sep;17(9):1124-33
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(5):392-401
- Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C, Chinot O, Ram Z, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W; European Association for



Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Malignant Glioma. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. Lancet Oncol 2014

- Zacà D, Corsini F, Rozzanigo U, Dallabona M, Avesani P, Annicchiarico L, Zigiotta L, Faraca G, Chioffi F, Jovicich J, Sarubbo S. Whole-Brain Network Connectivity Underlying the Human Speech Articulation as Emerged Integrating Direct Electric Stimulation, Resting State fMRI and Tractography. Front Hum Neurosci. 2018; 12:405