

IDHentità

**Carta di IDHentità
dei gliomi di basso
grado IDH mutati**

Promosso da

SERVIER

Con il patrocinio di

 **Associazione Italiana
di Neuro-Oncologia**

Aiom

 **AIRO**
LA CURA DI PRECISIONE
Associazione Italiana
Radioterapia
e Oncologia clinica

 **FAVO**
Federazione Italiana delle
Associazioni di Volontariato
in Oncologia

 **SIAPEC - IAP**

Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

 **Società Italiana
di Psico-Oncologia**



Ringraziamenti

Fondamentale per l'elaborazione dei contenuti di questo documento è stato il contributo dei seguenti esperti:

Valeria Barresi, Direttrice della Struttura Complessa di Anatomia Patologica ultraspecialistica in Neuropatologia, Fondazione IRCCS dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, Professoressa Associata di Anatomia Patologica presso l'Università di Verona, e Coordinatrice del Gruppo Italiano di Neuropatologia della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia (SIAPeC)

Anna Costantini, Consigliere Nazionale e Past President della Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO)

Enrico Franceschi, Chairman Nervous System Medical Oncology Department, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Coordinatore delle linee guida per i tumori cerebrali dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

Marcella Marletta, Consigliere nazionale della Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO)

Roberta Rudà, Professore Associato di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università di Torino, Direttore U.O di Neuro-Oncologia Clinica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Past President dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO)

Silvia Scoccianti, Direttrice SOC Radioterapia Oncologica, Ospedale Santa Maria Annunziata Bagno a Ripoli, Firenze; Direttrice Area Radioterapia Dipartimento Oncologico, Azienda USL Toscana Centro; Coordinatrice GOM Tumori del Sistema Nervoso Centrale Azienda USL Toscana Centro; Coordinatrice Gruppo di Studio Neoplasie Cerebrali della Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO)

Veronica Villani, Neuro-oncologo, Referente Molecular Tumour Board, Responsabile DMT Neuro-oncologico IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena di Roma e Coordinatrice in carica del Gruppo di Studio in Neuro-oncologia della Società Italiana di Neurologia (SIN)

Indice

- 4 L'iniziativa
- 5 **Capitolo I:** I tumori cerebrali
- 9 **Capitolo II:** I gliomi di basso grado IDH mutati
- 13 **Capitolo III:** Il percorso di cura dei gliomi di basso grado IDH mutati: limitazioni e sfide
- 18 **Capitolo IV:** Impatto della malattia: aspetti psicologici e comunicativi
- 22 **Capitolo V:** Gli unmet need nella gestione delle persone con gliomi di basso grado IDH mutati
- 27 Fonti Bibliografiche

Come nasce **questa iniziativa?**

IDHentità nasce dall'intuizione che, proprio come le impronte digitali rendono ogni individuo unico e danno a ognuno di noi la propria identità, anche i tumori presentano caratteristiche molecolari distintive che variano da paziente a paziente. Questo parallelismo tra unicità biologica e identità personale vuole sensibilizzare sull'importanza di riconoscere i gliomi di basso grado IDH mutati come una malattia rara ma unica, ancora poco conosciuta e con un impatto devastante sulla vita dei pazienti.

La campagna ruota attorno al concetto di **unicità**.

Unicità del cervello

Così come ogni cervello ha la sua "impronta digitale", anche i tumori che lo colpiscono hanno caratteristiche uniche, definite da mutazioni molecolari come quelle IDH1 e IDH2.

Unicità della vita del paziente

Ogni paziente ha una propria identità, con sogni, progetti e relazioni che i gliomi di basso grado con mutazioni IDH1 e/o IDH2 interrompono prematuramente.

Unicità della malattia

I gliomi di basso grado IDH mutati sono rari e necessitano di una definizione e un riconoscimento chiari per poter sviluppare risposte cliniche mirate e adeguate.

IDH*entità*

Il titolo stesso è un gioco di parole tra "IDH" (le mutazioni che definiscono la malattia) e "Identità", sottolineando come il riconoscimento di questa patologia sia fondamentale per supportare al meglio i pazienti e aprire nuove strade nella ricerca.

L'iniziativa si basa sul dialogo e confronto con i principali attori coinvolti nel percorso di cura di questa patologia, unendo competenze e testimonianze per generare evidenze chiave e tracciare l'identità dei gliomi di basso grado IDH mutati, identificando attuali sfide, prospettive future e azioni necessarie per favorire una migliore presa in carico dei pazienti.



Capitolo I

I tumori cerebrali

Introduzione

I tumori cerebrali primitivi, neoplasie frequenti nel bambino (sono al secondo posto come prevalenza, dopo le leucemie), sono relativamente rari nell'adulto e rappresentano circa il 2% del totale dei tumori. La loro prognosi varia molto in base al tipo istologico, alla biologia molecolare, alla localizzazione ed estensione. In base alla cellula dalla quale hanno origine, i tumori cerebrali primitivi si distinguono in gliomi, originati dalle cellule gliali (cellule di 'sostegno' delle cellule nervose vere e proprie), tumori non gliali (meningiomi, linfomi primitivi del sistema nervoso centrale, tumori dell'ipofisi, medulloblastomi, ependimomi, neurinomi). Le cause dei tumori cerebrali non sono state individuate con certezza, con la sola eccezione dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti; per l'esposizione ai campi elettromagnetici (quelli

dei cellulari compresi) le evidenze sull'uomo sono molto più deboli. Sono associate ad un maggior rischio dei tumori del sistema nervoso centrale alcune rare sindromi genetiche, quali le neurofibromatosi e la sindrome di Li-Fraumeni. Per i tumori cerebrali non esistono screening (e dunque spesso sfuggono alla diagnosi precoce), né misure di prevenzione (ad eccezione dei casi ricordati e delle sindromi ereditarie). La maggior parte dei casi, dunque, viene diagnosticata a seguito della comparsa dei sintomi. La forma di tumore maligno cerebrale più frequente nell'adulto è il glioblastoma (incidenza 3-4 casi/100.000 abitanti/anno) e l'età media di insorgenza è 65 anni. Questo tumore ha una sopravvivenza di appena il 5% a 5 anni dalla diagnosi, dopo trattamento con radio e chemioterapia.

Epidemiologia



- 1 Nel 2024 in Italia sono state stimate **6.126** nuove diagnosi di tumori cerebrali.
- 2 Nel 2022 sono stati registrati **4.800** decessi per questi tumori che complessivamente hanno una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di circa il 25%.
- 3 Attualmente sono circa **36.800** le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del sistema nervoso centrale.

La nuova classificazione OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) dei tumori cerebrali del 2021

La classificazione prevede la distinzione in base alla cellula dalla quale il tumore ha origine (gliomi, neurinomi, meningiomi, linfomi, ecc). Inoltre, viene indicato il grado corrispondente all'aggressività di quel dato tumore, in ordine crescente da 1 a 4.

→ Con il **grado 1** vengono indicati tumori a crescita molto lenta ed espansiva.

→ I tumori di **grado 3** sono maligni, a crescita rapida; invadono e infiltrano il tessuto cerebrale circostante.

→ I tumori di **grado 2** hanno un basso grado di malignità, caratterizzato da una crescita lenta, ma possono invadere le strutture cerebrali circostanti e dar luogo a recidive, dopo un primo trattamento (in genere l'asportazione chirurgica).

→ Infine, il **grado 4** è quello che contraddistingue i tumori a maggior aggressività, dunque a crescita rapidissima e con rapida invasione e infiltrazione del tessuto nervoso circostante.

Segni e sintomi

Segni e sintomi dei tumori cerebrali dipendono soprattutto dalle dimensioni del tumore e dall'area nella quale si sviluppano; possono comparire ad esempio disturbi motori, della memoria, crisi epilettiche, disturbi del linguaggio, della sensibilità, della vista e dell'equilibrio. Quelli comuni a tutti, ma aspecifici, sono la comparsa di una cefalea persistente e ingravescente, a volte accompagnata da nausea e vomito. Si tratta di manifestazioni dovute alla cosiddetta ipertensione endocranica, che può essere indotta da vari fattori. La massa tumorale, sviluppandosi all'interno della scatola cranica, una struttura rigida e non espandibile, determina la compressione delle strutture circostanti e un aumento di pressione all'interno del cranio; sviluppandosi in determinate sedi, può anche determinare un blocco della circolazione del liquor, il liquido presente all'interno dei ventricoli cerebrali e intorno al cervello; infine, il tumore può provocare la comparsa di edema cerebrale, che contribuisce ad aumentare l'effetto massa all'interno della scatola cranica e a peggiorare l'ipertensione endocranica.

Molti pazienti presentano anche crisi epilettiche che possono manifestarsi con convulsioni, localizzate o generalizzate, ma anche con perdita di coscienza improvvisa.

La diagnosi

Fondamentale come sempre è il sospetto diagnostico e la visita dal medico di famiglia che avvierà l'iter diagnostico, inviando il paziente al neurologo e richiedendo esami radiologici come la TC cerebrale o la risonanza magnetica nucleare (RM) entrambe con mezzo di contrasto. Quest'ultimo è l'esame più utile per definire con precisione la natura della massa tumorale, la sua estensione e i rapporti con le strutture circostanti. Negli ultimi anni, tecniche di RM avanzata sono entrate nella pratica clinica: si tratta di sequenze che riescono a fornire importanti informazioni sulla malattia.

È importante sapere che molti pazienti ricevono una prima diagnosi in pronto soccorso, dove si recano per un esordio acuto dei sintomi.

Per definire con accuratezza la 'carta d'identità' del tumore è necessario però ricorrere all'esame istologico e molecolare. Il materiale su cui eseguire tale valutazione è ottenuto attraverso l'intervento neurochirurgico che, quando possibile, consisterà nella rimozione dell'intera lesione. In alcuni casi, al fine di non provocare danni neurologici severi, l'intervento del neurochirurgo si limita esclusivamente ad una biopsia, ovvero al prelievo di una porzione di tessuto malato, esclusivamente a fini diagnostici.

I progressi della medicina di precisione hanno reso sempre più importante non fermarsi alla caratterizzazione istologica del tessuto tumorale, ma andare ad indagare tra le pieghe del suo DNA, alla ricerca di alterazioni che possano diventare il bersaglio delle cosiddette 'terapie a target molecolare'. Nel caso dei gliomi, ad esempio, la definizione del profilo molecolare è fondamentale ai fini della diagnosi, della scelta del trattamento e dunque della prognosi stessa di un individuo. In particolare, per questi tumori è molto importante individuare la presenza di mutazioni a carico del gene dell'isocitrato deidrogenasi (IDH). Importante è anche lo studio della metilazione del promotore del gene MGMT (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase), in quanto si associa ad una miglior risposta alla chemioterapia. In entrambi i casi, l'individuazione di questi biomarcatori consente una diagnosi biomolecolare accurata che permette di indirizzare la scelta terapeutica verso un trattamento mirato e di precisione.

Altri esami che possono essere effettuati, sulla base delle specifiche necessità della persona con tumore cerebrale, sono l'elettroencefalogramma (EEG) per una diagnosi circostanziata delle crisi epilettiche e la PET (tomografia ad emissione di positroni) con aminoacidi.

Il trattamento

Il trattamento standard dei tumori cerebrali primitivi è, nella maggior parte dei casi, multidisciplinare: all'intervento chirurgico si aggiungono trattamenti chemioterapici e radioterapici.

Negli ultimi 20 anni sono stati fatti fondamentali progressi per quanto riguarda le metodiche di imaging, le tecniche neurochirurgiche e gli avanzamenti tecnologici della radioterapia. Sono state altresì acquisite molte conoscenze per quanto riguarda i fattori prognostici e predittivi e l'utilizzo dei farmaci chemioterapici con attività intracranica.

Recentemente, per alcune forme di neoplasie cerebrali primitive, i gliomi di basso grado, sono state messe a punto delle terapie a bersaglio molecolare, ovvero "costruite" su misura per alcune mutazioni del DNA, responsabili dello sviluppo e della crescita dei tumori.

Capitolo II

I gliomi di basso
grado IDH mutati

Igliomi derivati dalle cellule gliali del sistema nervoso centrale con una funzione nutritiva e di sostegno per i neuroni, sono i tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) più comuni tra gli adulti. Vengono distinti tra diversi sottotipi tumorali e in diversi gradi di aggressività, sulla base di una combinazione di caratteristiche istologiche e molecolari (cosiddetta 'classificazione istomolecolare integrata').

Secondo l'ultima classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2021 i gliomi di basso grado (LGG) vengono caratterizzati anche in base alla presenza o meno di mutazioni nei geni dell'isocitrato deidrogenasi (IDH) 1 e 2, fondamentali per il metabolismo cellulare. Oltre l'80% dei gliomi di grado 2 presenta una mutazione nei geni che codificano l'isocitrato deidrogenasi 1 (IDH1) e 2 (IDH2), le due isoforme condividono la stessa sequenza per il 70%, ma l'isoforma IDH1 (che è la più comune) è presente nel citoplasma, mentre l'IDH2 si trova all'interno dei mitocondri. L'enzima IDH normale è parte del ciclo di Krebs e converte l'isocitrato in alfa-chetoglutarato. In presenza dell'enzima mutato IDH1/2, l'alfa-chetoglutarato, viene convertito in 2-idrossiglutarato (2-HG) che è l'oncometabolita responsabile della genesi dei gliomi. Le mutazioni IDH sono state identificate anche in altri tumori come la leucemia mieloide acuta, il colangiocarcinoma, il condrosarcoma e la sindrome mielodisplastica.

Oltre alla mutazione dei geni IDH1 e IDH2, gli oligodendrogliomi sono contraddistinti dalla codelezione del braccio p del cromosoma 1 e del braccio q del cromosoma 19, mentre gli astrocitomi IDH-mutati sono privi di questa codelezione. Questo ha portato ad una riclassificazione dei gliomi degli adulti da parte dell'OMS. Al posto dei soli caratteri istopatologici, la mutazione IDH e la codelezione 1p/19q costituiscono la base della nuova classificazione dei tumori in tre diversi sottotipi molecolari (IDH wild type o non mutato, IDH mutato con codelezione 1p/19q e IDH mutato senza codelezione 1p/19q), che offre informazioni prognostiche e indica differenze critiche nelle caratteristiche pato-biologiche.

In base a questa classificazione ed all'istotipo cellulare di origine, i gliomi dell'adulto di basso grado IDH mutati si distinguono tra:

→ **Astrocitoma** con mutazione del gene IDH (di grado da 2 a 4 secondo la classificazione OMS dei tumori del SNC).

→ **Oligodendroglioma** con mutazione del gene IDH e co-delezione dei cromosomi 1p/19q (di grado da 2 a 3 secondo la classificazione OMS dei tumori del SNC).

Sono neoplasie a lenta crescita che esordiscono nel giovane adulto (età media tra i 20 e i 40 anni) e che spesso, nel tempo, vanno incontro a trasformazione maligna.

Gli oligodendrogliomi e gli astrocitomi IDH mutati di grado 2 a crescita lenta ma continua, che infiltrano progressivamente il tessuto cerebrale sano, nel medio e lungo termine possono anche aumentare la loro aggressività, caratterizzata da una crescita tumorale accelerata, che si manifesta radiologicamente con la comparsa di impregnazione patologica (enhancement) alla risonanza magnetica nucleare con mezzo di contrasto.

Tipicamente, questi tumori diventano refrattari nel tempo al trattamento (chemio-radioterapico) e si rivelano dunque fatali, sebbene nella classificazione vengano indicati come gliomi di 'basso grado'. Nonostante i progressi terapeutici fatti in altre aree dell'oncologia, questi tumori sono ad oggi ancora considerati incurabili.

I farmaci inibitori di IDH sono stati sviluppati per la loro capacità di legare e inibire le proteine alterate, determinando una significativa riduzione delle concentrazioni di 2-HG, responsabile della patogenesi di questi tumori.

Epidemiologia

Incidenza e Prevalenza

I LGG diffusi dell'adulto (astrocitoma o oligodendroglioma di grado 2) IDH mutati rappresentano il 5-10% di tutti i tumori primitivi cerebrali.

Ad oggi in Italia non sono disponibili dati epidemiologici specifici su questa popolazione di pazienti, un vuoto che rende difficile stimare con precisione il burden della malattia.

Una fonte attendibile è quella del CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) che pubblica ogni 4 anni sulla rivista Neuro Oncology gli aggiornamenti di incidenza dei tumori cerebrali negli Usa.

Il report relativo al periodo 2017-2021 stima un tasso di incidenza generale di tutti i tumori cerebrali pari a

25,34/100.000
abitanti

I tumori maligni più frequenti sono i glioblastomi

13,9% di tutti i tumori e **51,5%** di quelli maligni

I gliomi rappresentano in questa statistica il 22,9% di tutti i tumori

Tra i tumori non maligni, quello più rappresentato è il meningioma

4,7% di tutti i tumori e **56,8%** di quelli non maligni

Il tasso annuale di mortalità è stimato intorno a **4,41/100.000** abitanti; in media si registrano **17.411** decessi l'anno per tumori cerebrali negli Usa.

Se i gliomi possono essere considerati tumori rari, **i gliomi IDH mutati sono tumori ultra-rari** (astrocitomi e oligodendrogliomi sono nell'ordine di un'incidenza di 0,7/100.000 abitanti secondo i dati del 2018 negli Usa).

Questi tumori esordiscono tipicamente in giovane età, tra i 20 e i 40 anni, ma non sono così rari i casi tra gli adolescenti e giovani adulti (AYA), con una lieve prevalenza maschile. Si manifestano quindi in un momento cruciale della vita, nel pieno dell'attività sociale, relazionale e lavorativa.

Sebbene i pazienti con i gliomi di basso grado possano avere una sopravvivenza più lunga rispetto a quelli con gliomi di alto grado, quasi la totalità di essi va incontro a progressione, trasformazione maligna ed esito infausto. In pazienti trattati con approccio multimodale (chirurgia, radioterapia adiuvante e chemioterapia), la sopravvivenza mediana può arrivare a circa 13 anni dalla diagnosi.

Sintomi

I sintomi d'esordio dei gliomi sono di tipo neurologico. L'evento più comune è rappresentato da una crisi epilettica parziale (o focale) ovvero da una sintomatologia molto variabile rappresentata da alterazioni motorie o sensoriali (ad esempio dal sentire odori o gusti sgradevoli) o a crisi tipo déjà-vu, che spesso portano il paziente in Pronto Soccorso. Il tutto avviene in modo improvviso generando uno shock emotivo conseguente alla comunicazione inaspettata della presenza di un tumore cerebrale confermato da una TAC di urgenza. Quindi l'esordio avviene spesso con una sintomatologia acuta ed è gravato da un doppio aspetto psicologico, quello della crisi epilettica e dal dover affrontare uno scenario della vita che cambia completamente con la diagnosi drammatica di un tumore cerebrale.

In altri casi, la diagnosi arriva lentamente, a partire da disturbi neuro-cognitivi perché questi tumori hanno la tendenza a localizzarsi in alcune aree preferenziali del cervello (es. lobo frontale o temporale, le aree cerebrali deputate alle funzioni cognitive; oppure nelle aree motorie o nelle aree deputate al linguaggio) insomma in aree 'critiche', cosiddette 'eloquenti', fatto che può rendere molto difficile la loro asportazione completa. Tutto questo ha aperto la strada alla cosiddetta 'chirurgia da sveglia' (awake surgery) in ambito neurochirurgico, nata proprio per affrontare soprattutto i gliomi di basso grado. Una parte di pazienti infine riceve una diagnosi occasionale, ovvero la scoperta del tumore avviene facendo la TAC o la RM per altri motivi (ad esempio un'emicrania, una cefalea primaria o per disturbi neuro-cognitivi).

Il setting diagnostico e gli strumenti della diagnosi

La diagnosi di glioma, nel caso di tumori che esordiscono con una crisi epilettica, viene posta inizialmente in Pronto Soccorso. Nei pazienti con prevalente sintomatologia neuro-cognitiva o cefalalgica invece la diagnosi, coadiuvata dalle indagini neuroradiologiche, viene in genere effettuata in regime ambulatoriale o di Day Hospital. L'esame principale è la risonanza magnetica (RM) cerebrale. Fondamentale per la scelta del trattamento, dopo l'intervento chirurgico, è la definizione di una diagnosi istologica accurata, corredata da immuno-istochimica e/o esami molecolari. Attualmente, la maggior parte dei laboratori di Anatomia Patologica nel territorio italiano è attrezzata per rilevare la mutazione più frequente, R132H di IDH1, tramite immunoistochimica, coprendo circa il 90% dei casi di glioma IDH mutato. Tuttavia, per garantire una diagnosi completa ed accurata, è essenziale disporre di tecnologie più avanzate di biologia molecolare, come metodiche di sequenziamento (Next Generation Sequencing NGS) o basate sulla Polymerase Chain Reaction (PCR), capaci di individuare anche le mutazioni più rare di IDH1 o IDH2 che altrimenti non verrebbero rilevate. Nei centri con pochi casi neuro-oncologici, potrebbe non essere possibile eseguire tali indagini; è quindi auspicabile centralizzare la diagnosi presso centri ad alto volume con competenze e tecnologie adeguate.

Fattori prognostici

Prima della classificazione OMS, che ha integrato la definizione dello status mutazionale IDH nei criteri diagnostici dei gliomi di basso grado, alcuni fattori clinici prognostici sono stati identificati in grandi studi multicentrici.

In questi importanti studi, la presenza di residuo tumorale post-operatorio e un'età superiore a 40 anni sono risultati i principali fattori clinici correlati a prognosi negativa. A questi, venivano aggiunti anche altri fattori, quali la presenza di sintomi neurologici, la presenza di crisi epilettiche resistenti ai farmaci, l'istologia astrocitaria, l'infiltrazione dell'emisfero controlaterale, il diametro pre-operatorio > 6 cm.

Ad oggi, è ovviamente indispensabile prendere in considerazione lo status mutazionale IDH che ha un'importanza fondamentale; più incerto è oggi

l'impatto prognostico di fattori clinici. Recenti ricerche hanno dimostrato che la presenza di residuo post-operatorio e la velocità di crescita tumorale sono, tra i fattori clinici, quelli che mantengono una maggior significatività nel sottogruppo di pazienti con mutazione IDH.

Il team multidisciplinare

La gestione dei gliomi diffusi dell'adulto è complessa, poiché non tutte le realtà regionali dispongono di percorsi definiti (PDTA locali e/o regionali). Inoltre, le realtà territoriali sono molto eterogenee a livello nazionale, con differenze significative anche all'interno della stessa Regione.

Il team multidisciplinare, costituito da tutti i professionisti che ruotano intorno al paziente neuro-oncologico, è fondamentale soprattutto in una patologia rara come questa. Tuttavia, nella realtà italiana, sono pochi i centri di riferimento che dispongono di tutti gli specialisti necessari per assicurare un percorso completo e di qualità. È invece fondamentale che tutti i casi di gliomi di basso grado vengano discussi in riunioni multidisciplinari fin dalla diagnosi, e in ogni fase significativa del percorso, in particolare in caso di progressione, in un'ottica di medicina personalizzata. Le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPeC) che stabiliscono il percorso diagnostico-terapeutico dei gliomi, sono in questo momento in fase di revisione.

Capitolo III

**Il percorso di cura dei
gliomi di basso grado
IDH mutati: limitazioni
e sfide**

Il paziente con patologia complessa e rara dovrebbe essere seguito presso un centro ad alta specializzazione. In particolare, il trattamento dei gliomi di basso grado dell'adulto IDH mutati richiede un approccio multidisciplinare, con il coinvolgimento di una serie di specialisti (neurochirurghi, neuropatologi, biologi molecolari, radioterapisti oncologi, neuro-oncologi, neurologi e oncologi medici, psicologi), al fine di definire in modo appropriato la stratificazione del rischio, il timing dei vari interventi e l'introduzione di terapie target, quando disponibili.

Al di fuori dei centri di riferimento purtroppo le realtà sono molto variegata con il rischio che il paziente venga seguito da un solo specialista, senza una reale supervisione multidisciplinare. Questo può incidere non solo sui tempi di follow up, ma anche sulla qualità e accuratezza della valutazione delle immagini radiologiche. Nei tumori a crescita lenta, come gli LGG IDH mutati, la valutazione radiologica deve essere eseguita confrontando le immagini attuali non solo con quelle immediatamente precedenti, ma anche con quelle eseguite mesi e anni passati, per poter cogliere eventuali segni di progressione infiltrativa altrimenti non evidenti nel breve periodo.

Il primo step di trattamento nei gliomi di basso grado IDH mutati è l'intervento neuro-chirurgico. Quanto più radicale sarà l'intervento, quanto più questo sarà associato ad una prognosi migliore. Laddove possibile l'ideale sarebbe poter effettuare una resezione completa o addirittura una 'supratotal resection' (SpTR), ovvero l'asportazione completa del tumore insieme a una porzione di tessuto cerebrale apparentemente sano (ma potenzialmente infiltrato), da cui può originare la recidiva.

Trattandosi di patologie rare e complesse, è indispensabile che l'intervento sia eseguito da neurochirurghi esperti in centri ad alto volume, dotati di tecnologie avanzate per la mappatura funzionale del cervello e di craniotomia in stato di veglia (awake surgery). Questi strumenti hanno consentito ai neurochirurghi di essere sempre più precisi e sempre più spesso radicali nell'asportazione macroscopica di queste neoplasie.

Come già menzionato, la definizione dell'istologia del tumore rappresenta un passaggio molto importante per la prognosi e la definizione dell'iter terapeutico: nell'ambito dei gliomi di basso grado IDH mutati, l'oligodendroglioma ha una prognosi di molti anni mentre l'astrocitoma IDH mutato è più aggressivo.

Trattamento per i gliomi di grado 2 ad alto rischio

Dopo l'intervento chirurgico, il trattamento post-operatorio si basa sulla selezione dei pazienti in base ai fattori prognostici: le raccomandazioni di trattamento per i LGG di basso grado IDH mutati dell'adulto prevedono ad oggi, in assenza di terapie specifiche, il mantenimento sotto osservazione (cosiddetto approccio di sorveglianza attiva) per i pazienti considerati a basso rischio e la radioterapia o radio-chemioterapia per i pazienti considerati ad alto rischio.

Finora, la definizione del rischio si è basata principalmente sull'entità della resezione chirurgica e sull'età: se il chirurgo riesce a eseguire una resezione completa – come confermato dalla risonanza magnetica post-operatoria – il paziente viene considerato a basso rischio e non necessita di terapie adiuvanti, con un evidente sollievo per lui.

Negli ultimi tempi, però, la definizione di "alto rischio" sta subendo una revisione. Tradizionalmente, veniva attribuita ai pazienti con un residuo tumorale

significativo e sintomatico (ad esempio, in caso di persistenza di crisi epilettiche). Ancora oggi, la gestione dei pazienti ad alto rischio si basa su una letteratura scientifica piuttosto datata, fondata su studi condotti negli Anni '90, in un'epoca in cui si utilizzavano tecniche chirurgiche differenti e precedenti alla classificazione IDH.

Attualmente, gli esperti stanno rivalutando criticamente queste fonti, che continuano a costituire la base del trattamento standard per i pazienti ad alto rischio.

Ad oggi, infatti, il trattamento di pazienti ad alto rischio prevede sei settimane di radioterapia seguite da un anno di chemioterapia. Si tratta di percorsi terapeutici lunghi e impegnativi per il paziente.

In particolare, la radioterapia può potenzialmente comportare un aumento del rischio di comparsa di alterazioni cognitive tardive, (ovvero che si manifestano a distanza di anni) in particolar modo se effettuata con tecniche non avanzate o in centri non specializzati.

Lo standard di cura dei **gliomi di grado 2 ad alto rischio di progressione** precoce (definiti come lesioni sottoposte a resezione chirurgica sub-totale in soggetti di età ≥ 40 anni), stabilito nel 2016 dallo studio clinico randomizzato RTOG9802, è rappresentato dalla somministrazione di radioterapia, seguita da chemioterapia (secondo lo schema PCV: procarbazine, lomustina e vincristina).



Questo studio fondamentale ha infatti dimostrato che il trattamento radioterapico seguito da PCV è in grado di determinare quanto queste malattie siano ampiamente sensibili alla radio e alla chemioterapia, mostrando remissioni di lunga durata.

51% dei pazienti è libero da progressione di malattia a **10 anni** dalla diagnosi) e aumento della sopravvivenza dei pazienti (con raggiungimento di una sopravvivenza mediana di **13,3 anni** dalla diagnosi)

Nel registro clinico BRAIN, che raccoglie dati su pazienti con tumori cerebrali, risulta che la maggior parte dei pazienti con forme a basso rischio (il 17% del totale) entra in un protocollo di osservazione senza essere sottoposto ad ulteriori trattamenti (91% dei pazienti a basso rischio). La maggior parte dei soggetti inclusi nel registro, rientrava invece nell'alto rischio (83%); di questi, il 52% entrava in un periodo di osservazione, il 34% avviato a radio e chemioterapia (RCT) e il 19% a radioterapia. La sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) era significativamente superiore (51%) nei soggetti ad alto rischio sottoposti a RCT, rispetto al gruppo di osservazione. Nel tempo, il tasso di ricorso alla RCT dopo chirurgia nei pazienti ad alto rischio è aumentato, ma, stando ai dati real world, l'osservazione dopo intervento chirurgico resta la strategia più frequentemente adottata, anche nei pazienti ad alto rischio. Gli autori concludono che è fondamentale individuare ulteriori biomarcatori, in grado di indirizzare meglio la strategia di cura dei pazienti.

Trattamento per i gliomi di grado 2 a basso rischio

In considerazione dei possibili effetti collaterali e dei possibili rischi di complicanze dei trattamenti post-operatori, i pazienti considerati a basso rischio, spesso giovani, non fanno terapia dopo l'intervento ma vengono sottoposti a periodiche risonanze ogni 4-6 mesi; questo può durare per molti anni (soprattutto nel caso dell'oligodendroglioma, che ha una prognosi migliore dell'astrocitoma), anche 10-15 anni (anche se tra i 5 e i 10 anni in genere c'è una recidiva).

La maggior parte dei pazienti a basso rischio ricevono la diagnosi nel pieno della loro vita, personale e lavorativa: la gravidanza e la fertilità, ad esempio, sono temi centrali nella scelta del trattamento e di conseguenza per il futuro di questi pazienti, che hanno potenzialmente una lunga storia di convivenza con la patologia.

Nel percorso di questi pazienti si sta aprendo un nuovo scenario terapeutico che segna un cambio di paradigma epocale. Le terapie a target molecolare dirette contro le mutazioni IDH saranno presto disponibili in Italia e sono già inserite nell'aggiornamento delle linee guida congiunte ASCO-SNO (American Society of Clinical Oncology e Society for Neuro-Oncology) per il trattamento dei gliomi dell'adulto (astrocitomi e oligodendrogliomi) di grado 2 IDH mutati. L'arrivo delle terapie target

per i gliomi IDH mutati consente di intervenire precocemente rallentando la progressione tumorale e di posticipare nel tempo trattamenti come radioterapia e chemioterapia ed i loro possibili effetti collaterali in una popolazione giovane con aspettative di vita prolungata. La sorveglianza attiva in teoria è riservata solo ai pazienti che hanno avuto una resezione totale ma la maggior parte dei pazienti ha un residuo tumorale. Si tratta di una popolazione ampia ed eterogenea, per la quale gli esperti stanno cercando di definire ulteriori criteri oggettivi e una fascia di rischio 'intermedio', candidabile alle nuove terapie target. Questa categoria si aggiunge ai pazienti a basso rischio, con residuo tumorale limitato, già considerati eleggibili alle terapie target. Tra i due estremi del basso e alto rischio, esiste dunque un territorio di mezzo, che i medici stanno progressivamente cercando di caratterizzare meglio. In questo contesto, le patient preference, quali ad esempio l'impatto o meno sulla fertilità, assumono un ruolo centrale per la definizione del percorso terapeutico.

Possibili complicanze dei trattamenti post-operatori

Nella proposta dei trattamenti post-operatori è necessario, come di consueto, tenere presente che qualsiasi intervento terapeutico può avere degli effetti collaterali e dare possibili complicanze a breve o a lungo termine.

Trattandosi di tumori cerebrali che per di più insorgono frequentemente in giovane età, molta attenzione è posta sulla conservazione delle capacità neuro-cognitive. I possibili deficit in quest'area hanno genesi multifattoriale. È stato dimostrato che nei pazienti affetti da glioma di basso grado sono presenti deficit cognitivi di base, anche se non sottoposti ad alcun trattamento.

È altresì fondamentale sapere che il principale fattore correlato con i deficit neuro-cognitivi di questi pazienti è la malattia stessa: la biologia tumorale, la sede ed il volume tumorale, la presenza di edema peri-lesionale, l'eventuale progressione di malattia sono fattori significativamente correlati al declino neuro-cognitivo del paziente.

In questo scenario, è importante ridurre quanto più possibile l'impatto che gli interventi terapeutici (chirurgia, radioterapia, chemioterapia e terapie antiepilettiche e steroidee) possono avere sulla performance neuro-cognitiva dei pazienti.

Per quanto riguarda la radioterapia, è fondamentale che i trattamenti vengano effettuati con tecnologie avanzate e affidati a mani esperte. Negli ultimi anni la radioterapia ha fatto passi da gigante e oggi si è in grado di irradiare volumi limitati con le dosi dovute riuscendo, allo stesso tempo, a minimizzare l'irradiazione del tessuto cerebrale circostante, garantendo così il massimo rispetto possibile delle strutture coinvolte nella performance neuro-cognitiva del paziente. Rispetto al passato quindi i dati riguardo l'impatto dei trattamenti radioterapici con le tecniche oggi disponibili sulle capacità cognitive dei pazienti sono molto rassicuranti.

Le alterazioni neurocognitive di questi pazienti spesso si vedono a distanza di tempo. Essendoci sempre più lungo-sopravvivenza, questi effetti indesiderati hanno il tempo di emergere. Poter minimizzare l'impatto dei trattamenti attivi sulla performance cognitiva o rimandare, ove possibile, trattamenti con potenziale impatto sulle capacità neuro-cognitive può essere un vantaggio.

Con i farmaci target per le mutazioni IDH, è la prima volta che la medicina di precisione entra in neuro-oncologia e si spera che questo possa rivoluzionare lo scenario dei trattamenti, come è accaduto in altri campi dell'oncologia. Non sono disponibili al momento dati a lungo termine sulla performance cognitiva dei pazienti sottoposti a trattamento con IDH inibitori.

Alla luce delle possibili alterazioni multifattoriali nei vari domini cognitivi che i pazienti con glioma di basso grado possono presentare, è necessario sottolineare l'importanza di offrire ai pazienti una valutazione neuro-cognitiva basale con batterie di test standardizzati e strategie di riabilitazione cognitiva fin dall'inizio del percorso. Anche quando si pensa di aver radicalizzato l'asportazione del tumore, possono persistere residui microscopici; di qui la necessità di ricorrere a ulteriori trattamenti

Dal momento che i gliomi di basso grado, per loro storia naturale, sono tumori che tendono a ripresentarsi nel tempo e con caratteristiche di maggior aggressività, ovvero con 'sdifferenziazione' in tumori di alto grado, è difficile capire se alcuni dei casi di sdifferenziazione possano essere imputati alle terapie successive all'intervento chirurgico e, nel caso, questo tipo di rischio andrà soppesato con il maggior rischio di progressione naturale della malattia, nei casi non sottoposti a trattamento post-operatorio.

Verso nuove linee guida di trattamento

Lo studio INDIGO di fase III ha supportato la registrazione in vari paesi di vorasidenib, la prima terapia target per il trattamento dei gliomi di basso grado IDH mutati, conferendo all'IDH il ruolo di mutazione-bersaglio di eventuali terapie, in aggiunta a quello di biomarcatore diagnostico e prognostico, facendo così segnare un cambio di paradigma nell'algoritmo terapeutico di queste neoplasie. A seguito del parere positivo espresso a luglio 2025 dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), è atteso entro settembre il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della Commissione Europea.

Diventa dunque fondamentale testare i pazienti per la presenza di queste mutazioni, poiché il test molecolare ha implicazioni terapeutiche dirette. Con questa nuova possibilità di trattamento, inoltre, è cruciale procedere ad una accurata stratificazione del rischio dei pazienti dopo l'intervento chirurgico, includendo una categoria di rischio intermedio accanto a quelle tradizionali di basso e alto rischio. Nel valutare i rischi-benefici di ogni approccio terapeutico e il timing delle diverse terapie, sarà inoltre essenziale considerare le preferenze dei pazienti, soprattutto nella fascia di rischio intermedio.

Capitolo IV

**Impatto della
malattia: aspetti
psicologici e
comunicativi**

I pazienti affetti da glioma sono in genere i giovani, ma nonostante ciò, ad oggi c'è ancora una scarsissima attenzione all'aspetto della valutazione neuro-psicologica. Sono pochissimi i pazienti, con l'eccezione di quelli seguiti presso i grandi centri, ad avere accesso ad un adeguato supporto e monitoraggio in questo ambito. Apparentemente sono pazienti che 'funzionano', ma che invece possono presentare disturbi neuro-cognitivi che compromettono le loro capacità lavorative e la loro quotidianità come genitori o studenti all'università. È necessario andare a ricercare e individuare questi disturbi per offrire loro un programma di riabilitazione cognitiva, che rappresenta un importante step del loro percorso terapeutico. Ci si è molto dedicati alla riabilitazione motoria, mentre la riabilitazione sul versante neuro-cognitivo risulta ancora trascurata; ma è invece fondamentale per reintegrare queste persone. Anche le tutele sul lavoro risultano inadeguate; molti pazienti temono che attivare un riconoscimento di invalidità (es. Legge 104/92) – che sarebbe un loro diritto – possa pregiudicare la carriera oppure portarli ad essere discriminati. Alcuni pazienti rifiutano queste tutele perché hanno paura di avere ripercussioni nella loro quotidianità. Si rimanda al Capitolo 5 per approfondimenti.

Da un punto di vista psicologico, questi pazienti hanno una particolare complessità, un 'doppio' da elaborare: la diagnosi di cancro e la diagnosi di disabilità neurologica (epilessia). Questa combinazione può avere un impatto devastante sulla vita quotidiana, portando alla perdita del lavoro o della patente e inoltre spaventa i familiari. Servono dunque psico-oncologi per supportare il paziente e neuro-psicologi per valutare le loro funzioni cognitive, che rappresentano uno dei sintomi fondamentali. Tuttavia l'accesso a questi professionisti è estremamente limitato.

Oggi le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines 2025 Distress

Management) sul distress nei pazienti oncologici, riprese anche a livello nazionale (Linee Guida sull'assistenza psicosociale dei malati oncologici – AIOM 2023) e internazionale, suggeriscono l'inserimento di uno screening del distress (non solo quello di matrice psicologica, ma anche sociale, spirituale ed esistenziale) nei PDTA per i pazienti oncologici. Un breve test di screening come il Distress Thermometer (NCCN-DT), da utilizzare nelle diverse fasi di malattia, rappresenta uno strumento agile che consente di avere un feed su quel singolo paziente e dargli modo di parlare anche di cose che in un colloquio col medico potrebbero non emergere. È un test rapido, inserito in tutti i PDTA, che valuta quanto possa essere significativo il distress in un singolo paziente, quali cause incidano su quel distress (economico, sessuale, disturbi del sonno). Una volta identificato uno stress clinicamente significativo, il paziente dovrebbe essere affidato al servizio appropriato, a seconda del problema segnalato, per fornire supporto specifico di tipo sociale, spirituale o psicologico. Pazienti che riportano punteggi più alti nel distress thermometer dovrebbero essere indirizzati al servizio di psico-oncologia per un intervento specialistico adeguato.

L'uso routinario del NCCN-DT nella pratica clinica favorisce l'identificazione di bisogni non corrisposti al fine di migliorare la qualità di vita correlata alla salute.

Andrebbe inoltre indagato anche il vasto campo del disagio esistenziale; quella frattura esistenziale che si verifica nella vita di un paziente con una diagnosi importante che impatta sulla sua vita, capacità lavorativa, sul suo ruolo familiare, quanto pesa sulla sua sofferenza esistenziale, sul suo valore come persona, sul senso della vita.

Una diagnosi inaspettata come quella ricevuta ad esempio in un Pronto Soccorso, ne acuisce la traumaticità. Il cervello è un organo ad alto investimento psichico, carico di significati simbolici, l'organo che controlla funzioni vitali come la respirazione e il battito cardiaco e sede di funzioni cognitive come il pensiero, il ragionamento e la coscienza. Non sorprende dunque come l'idea di dover subire una chirurgia cerebrale possa causare angoscia, smarrimento e profonda preoccupazione.

Una diagnosi di cancro inoltre costituisce sempre un evento traumatico, una frattura nel percorso esistenziale di una persona, che ne modifica la visione del futuro e può causare, insieme agli effetti della malattia o del trattamento, una sofferenza psicologica/psicopatologica, sociale ed esistenziale di livello da lieve a grave. La comunicazione della diagnosi innesca nella maggior parte dei casi un processo reattivo caratterizzato da sentimenti di incredulità, shock, smarrimento, rabbia, ricerca affannosa di specialisti, angoscia per l'attesa dei risultati delle indagini strumentali fino ad una dolorosa accettazione della realtà.

Tale sofferenza multidimensionale, definita in letteratura con il termine di 'distress', se clinicamente significativa e non trattata ha un impatto negativo sulla qualità della vita, sull'adesione ai trattamenti e, quindi, sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici. Circa il 40% dei pazienti in qualunque momento o fase della malattia presenta un disturbo diagnosticabile

in senso psichiatrico e un'ulteriore quota del 15-20% presenta sintomi sotto-soglia o altre condizioni di sofferenza che hanno ripercussioni sul funzionamento psicosociale del paziente. Studi riportano che oltre il 74% dei pazienti con tumore cerebrale sperimenta sofferenza emozionale in qualche fase della malattia. I soggetti cui viene diagnosticato un tumore cerebrale devono affrontare cambiamenti nelle funzioni fisiche e cognitive, problemi sessuali, fluttuazioni nel tono dell'umore, fatigue e disturbi del sonno che possono alterare la vita nelle relazioni interpersonali e sociali, incidere sulle abilità lavorative o influenzare negativamente la capacità di vivere la sessualità in modo soddisfacente. Lo stigma sociale legato all'avere un tumore cerebrale, discriminazioni sul posto di lavoro a causa del calo cognitivo e funzionale, possibili aree di alopecia dopo interventi chirurgici e radioterapia, possibile perdita di autonomia a causa di una riduzione delle capacità cognitive, perdita di libertà individuali, come la guida a causa dell'epilessia o un declino funzionale motorio o sensoriale, possono portare a depressione e isolamento sociale. A tale proposito va sottolineato come i pazienti con diagnosi recente riportino un maggior numero di preoccupazioni rispetto a quelli che erano più avanti nel decorso di malattia, mentre i più giovani (< 44 anni) presentano maggiore sofferenza, probabilmente per l'interferenza della malattia con le responsabilità e i progetti specifici della fase del ciclo di vita sulla crescita e il sostegno della famiglia, la prosecuzione del lavoro e degli impegni sociali.



Secondo stime AIOM, oltre il **70%** delle persone con cancro affette da depressione non riceve alcuna terapia per la malattia mentale e, più in generale, solo il **20%** accede a cure psicologiche.

L'ultimo censimento della Società Italiana di Psico-Oncologia evidenzia inoltre un trend preoccupante: negli ultimi 10 anni è diminuita la presenza degli psico-oncologi nelle strutture pubbliche ospedaliere. Solo il 7% è presente nelle strutture territoriali e in alcune Regioni si rileva una totale assenza di queste figure. Nel Sistema Sanitario Nazionale gli psico-oncologi lavorano prevalentemente nelle oncologie mediche e nelle ematologie; in alcuni ospedali sono presenti neuro-psicologi, ma la figura dello psico-oncologo è estremamente carente rappresentando dunque un unmet need chiaro. Inoltre, alla carenza

assistenziale, si affianca una carenza formativa, dal momento che le scuole di specializzazione in psicoterapia non hanno, se non sporadicamente, programmi formativi adeguati ad interventi psico-oncologici specialistici. La Società Italiana di Psico-Oncologia, in assenza di una legislazione a riguardo che definisca il profilo professionale dello psico-oncologo, ha istituito un albo di psico-oncologi certificati e un corso biennale di formazione che, insieme ad alcuni Master universitari di secondo livello, sono le uniche realtà formative attuali. È pertanto necessaria un'azione a livello ministeriale per creare un curriculum specialistico ed un percorso di formazione ed accreditamento riconosciuto per psicoterapeuti, psicologi o psichiatri che desiderino lavorare in questo campo.

Un altro punto da attenzionare è la formazione alla comunicazione medico-paziente. È stato stimato che un oncologo, nel corso della sua carriera, si trovi ad affrontare circa 20.000 comunicazioni difficili; saperle gestire con competenza, empatia ed efficacia, rimanendo di supporto e senza mentire, richiede una particolare formazione.

In particolare, la comunicazione della diagnosi di un tumore cerebrale e delle opzioni terapeutiche richiede competenze specifiche: fornire informazioni sulle opzioni di trattamento, i possibili effetti collaterali, rispondere a domande difficili sulle conseguenze per il futuro e la prognosi in modo delicato e supportivo, tenendo conto delle esigenze e bisogni emotivi personali, implica abilità che non sono innate, ma devono essere apprese con metodi di provata efficacia, come indicato nelle linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ASCO Guidelines on patient-clinician communication).

Al momento della diagnosi, sarebbe opportuno informare il paziente che la malattia ha sempre due versanti: uno organico e uno psicologico. Alcuni effetti del trattamento o della malattia possono limitare l'autonomia e come questo possa avere ricadute psicologiche. Per tale motivo è utile che i pazienti e familiari siano messi a conoscenza dell'esistenza di un servizio di psico-oncologia (se presente), fornendo un depliant informativo con le indicazioni per contattarlo. Integrare l'aspetto psicologico della cura fin dall'inizio per tutti i pazienti non solo normalizza la loro sofferenza, ma riduce il senso di smarrimento e predispone in modo più consapevole e competente a rivolgersi a specialisti della salute mentale

Capitolo V

**Gli unmet need nella
gestione delle persone
con gliomi di basso
grado IDH mutati**

L'analisi della Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO)

Le tutele lavorative per i pazienti con gliomi di basso grado (a lunga aspettativa di vita)

I gliomi di basso grado dell'adulto sono tumori indolenti a prognosi infausta che esordiscono in genere in pazienti tra i 20 e i 40 anni, nel pieno della loro attività sociale e lavorativa. Il decorso della malattia può protrarsi per 10-15 anni, nell'arco dei quali questi pazienti necessitano di una serie di tutele, in primis sul lavoro.

Occorrerebbe garantire a questi pazienti un percorso specifico tutelato e di stabilità nel campo del lavoro con la possibilità di flessibilità sugli orari, part-time, smart working e permessi per visite mediche e trattamenti nonché aiuto psicologico e sociale qualificato e gratuito per migliorare lo stato di salute e contrastare lo stress correlato.

Attualmente la Legge 104/92 prevede già permessi lavorativi e congedi per persone con disabilità e per i familiari che li assistono e i pazienti con gliomi di basso grado, se riconosciuti come disabili, possono beneficiare di queste tutele.

Di recente inoltre, con l'approvazione del Senato (lo scorso marzo c'era stata quella della Camera) è diventato Legge il DDL n. 1430 in materia di conservazione del posto di lavoro e di permessi retribuiti per esami e cure mediche per le lavoratrici e i lavoratori affetti da patologie oncologiche e onco-ematologiche ("Disposizioni concernenti la conservazione del posto di lavoro e i permessi retribuiti per esami e cure mediche in favore

dei lavoratori affetti da malattie oncologiche, invalidanti e croniche").

Questa Legge introduce dunque una tutela fondamentale per la stabilità professionale e rappresenta uno scudo contro la 'tossicità' finanziaria, legata alla perdita di produttività indotta dalla malattia. Oltre a garantire ai pazienti il posto di lavoro, la Legge aumenta le ore di permessi retribuiti (per visite ed esami).

Le tutele per epilessia e disturbi neuro-cognitivi nei pazienti con gliomi di basso grado dell'adulto

Per quanto riguarda le crisi epilettiche, la Legge 68/99 prevede già la tutela per lavoratori disabili anche con disturbi neuro-cognitivi ed epilessia.

I datori di lavoro dovrebbero modificare l'ambiente di lavoro, adottare misure per favorire strategie di inclusione, dovrebbero rimuovere ostacoli per ridurre il pericolo di incidenti durante le crisi epilettiche al fine di garantire la sicurezza sul luogo di lavoro e anche i colleghi dovrebbero essere stimolati alla comunicazione, informati e formati per dare supporto anche psicologico in caso di crisi.

Inoltre, le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'Organizzazione Internazionale del Lavoro (OIL) devono essere applicate in tutti i luoghi di lavoro.

Invalidità civile e Legge 104: quando il lavoratore non accede alle tutele previste nel timore di ricadute negative sulla vita lavorativa

Certamente la Legge 104 e l'invalidità civile sono una conquista e un indicatore della civiltà del nostro Paese e migliorano la qualità della vita dei soggetti disabili, non la rendono peggiore.

Per assicurare e tutelare i pazienti che temono conseguenze negative correlate alla richiesta di invalidità/104 è fondamentale il ruolo delle Federazioni di pazienti oncologici, come la FAVO e delle Associazioni che da sempre tutelano i pazienti. Queste Associazioni hanno grande conoscenza del diritto del lavoro e delle disabilità e supportano le politiche di conferma di tali diritti presso le sedi istituzionali, con i propri qualificati rappresentanti; inoltre possono realizzare corsi specifici di formazione e informazione sulle tutele previste dalla Legge, sull'invalidità civile, sui permessi retribuiti e sul divieto di licenziamento per motivi di disabilità e sui permessi dal lavoro per i familiari che li assistono.

La tossicità finanziaria nei pazienti con gliomi di basso grado dell'adulto

Quelli economici sono problemi veramente molto gravi per un paziente oncologico con un importante impatto sulla vita quotidiana. E sono tanto più terribili in questi pazienti devastati dall'ansia di non essere prestanti nella vita lavorativa e sociale e ancor più dalla paura di non essere abbienti, di poter perdere il lavoro e rimanere senza soldi per l'affitto di una casa o per affrontare i costi diretti e indiretti delle cure della malattia anche nel lungo termine e per essere assistiti.

Tra le preoccupazioni c'è anche quella di non poter fare carriera, o anche essere demansionati, e di dover dipendere da altri. Forte il timore inoltre della depressione.

Importante anche l'impegno dei caregiver nella gestione di queste persone che spesso non possono guidare, necessitando di essere accompagnati in ospedale per esami o terapie. Forte anche il timore di lasciare a casa da soli questi pazienti, almeno nelle fasi più avanzate della malattia.

Sarebbe opportuno attivare fondi dedicati e assicurazioni sanitarie specifiche per permettere a questi pazienti una sopravvivenza sociale adeguata.

Gli unmet need assistenziali dei pazienti con gliomi di basso grado dell'adulto

I gliomi di basso grado IDH mutati dell'adulto, tumori cerebrali rari, sono tra le patologie oncologiche più complesse e invalidanti e necessitano di diagnosi precoci e di una totale presa in carico dei pazienti, con PDTA specifici caratterizzati da un approccio multidisciplinare e multidimensionale.

Purtroppo l'assistenza da parte delle Regioni vede un sistema inadeguato con grandi differenze tra una Regione e l'altra e con una grande disparità di trattamento che incide certamente in maniera negativa sulla qualità della vita dei pazienti affetti da questa patologia.

Per questo motivo ci sarebbe bisogno di linee guida uniformi sui PDTA per la presa in carico di questa tipologia di pazienti e per quanto riguarda la loro possibilità di accesso alle terapie innovative di prossimo arrivo.

Purtroppo è noto che nei pazienti con gliomi di basso grado, spesso giovani, la malattia riguarda anche gli aspetti psicologici e sociali. Già la diagnosi di tumore cerebrale può fare paura, destare grave prostrazione e preoccupazione ed essere destabilizzante e può provocare depressione e gravi disturbi d'ansia.

Spesso questi pazienti possono manifestare disturbi della vista, del linguaggio, della deambulazione e dell'equilibrio e per questo motivo si rende necessario un sostegno psicologico per affrontare la diagnosi e la prognosi che incidono inesorabilmente sulla qualità della vita, sull'indipendenza, sulla carriera e sui rapporti sociali e lavorativi.

I caregiver devono aiutarli a mantenere una visione positiva della vita, anche nella quotidianità e negli aspetti sociali. Per affrontare il lavoro ed è fondamentale il coinvolgimento della famiglia e degli amici per supportarli nella sfida contro la malattia.

È importante aiutare i pazienti a mantenere le loro attività quotidiane, il loro lavoro e le loro relazioni sociali, adattando le terapie e fornendo supporto specifico per le loro esigenze.

È importante che i pazienti e i loro caregiver siano formati, informati e aggiornati costantemente. È importante coinvolgere la famiglia e gli amici nel processo di cura e fornire loro supporto per affrontare le difficoltà legate alla malattia.

Il ruolo delle Associazioni pazienti nell'informazione e nell'orientare questi pazienti verso i centri di riferimento per il trattamento di questi tumori rari

Le Associazioni possono condividere informazioni specifiche su centri di riferimento, diritti del paziente e protocolli di cura e possono organizzare incontri ad hoc. Pubblicano inoltre materiale informativo ed educativo per i pazienti, per permettere loro scelte adeguate.



La FAVO (Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia) è un'organizzazione che promuove da sempre l'advocacy in ambito oncologico con grande impegno, organizzando corsi di formazione e informazione.

L'advocacy, si concentra sul miglioramento della vita dei pazienti oncologici attraverso diverse strategie, come la promozione di un accesso equo alle cure, il supporto psicologico, la ricerca di nuove terapie e la sensibilizzazione dell'opinione pubblica sui bisogni dei pazienti e delle loro famiglie che, in questo caso, costituiscono una strategia essenziale per il miglioramento della qualità della vita di questi pazienti. È importante sostenere i diritti e gli interessi dei pazienti oncologici affetti da tumori cerebrali e gliomi di basso grado per garantire l'accesso a cure adeguate e promuovere la ricerca e la sensibilizzazione dell'opinione pubblica.

La FAVO organizza anche corsi di perfezionamento in "Patient Engagement e Advocacy in oncologia" (come quello promosso dal Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia dell'Università degli Studi di Milano in collaborazione con FAVO e con il patrocinio di POLITEIA, Centro per la ricerca e la formazione in politica ed etica), con l'obiettivo di formare 'patient advocates' in ambito oncologico, in grado di agire come operatori informati e competenti a livello istituzionale e in imprese sanitarie e professionisti operanti in ambito sanitario e socio-sanitario per l'acquisizione di tecniche e strategie di patient engagement e patient advocacy.

Questi corsi mirano a fornire ai partecipanti le competenze necessarie per comprendere e affrontare le diverse esigenze dei pazienti, sia dal punto di vista clinico che pratico.

I corsi FAVO si rivolgono a pazienti, ex pazienti, professionisti e ai rappresentanti di tutti gli enti pubblici e privati interessati dal crescente coinvolgimento dei pazienti nei processi decisionali: enti del Servizio Sanitario Nazionale, amministrazioni centrali, regionali e locali che abbiano competenze in sanità, imprese farmaceutiche, di dispositivi medici ed enti del Terzo Settore.

In sintesi, FAVO e l'advocacy in oncologia sono strettamente legati, con l'obiettivo comune di migliorare la qualità della vita dei pazienti oncologici attraverso il supporto, la rappresentanza e la promozione dei loro diritti e bisogni.

Il ruolo delle Associazioni pazienti nell'informare ed educare pazienti e caregiver in tema di patient preferences

Il ruolo delle Associazioni pazienti è fondamentale per l'informazione e la formazione di pazienti e caregiver, anche per orientarli alla consapevolezza nella scelta delle opzioni terapeutiche e del timing dei trattamenti.

FAVO supporta costantemente pazienti e caregiver ed è votata da sempre al supporto e al counselling dei pazienti.

Costantemente mette a disposizione il proprio know how per aiutarli a conoscere i centri disponibili per

la specifica patologia e promuove il coinvolgimento attivo dei pazienti, la comunicazione e condivisione con i medici sulle tipologie di trattamenti riconosciute adeguate dal mondo scientifico al fine di orientare i pazienti sui potenziali rischi e benefici.

FAVO è supportiva anche dell'empowerment dei pazienti per metterli a proprio agio nell'affrontare i loro problemi di salute e le sfide, nel rispetto dei loro desideri di una vita normale, anche lavorativa, con l'aiuto di psico-oncologi preparati a far comprendere la malattia e aiutare loro e i caregiver a credere nel percorso di cura della malattia, anche quando la malattia ha effetti psicologici e sociali importanti, come nel caso dei gliomi nei giovani, che devono affrontare una vita di possibile convivenza a lungo termine con una malattia invalidante, ma con la visione verso una qualità di vita soddisfacente e orientata al futuro.



Fonti Bibliografiche

I Numeri del cancro in Italia, 2024, AIOM

Lucy Gately, et al. Evolving Practice and Outcomes in Grade 2 Glioma: Real-World Data from a Multi-Institutional Registry. *Cancers* 2024, 16, 3514. <https://doi.org/10.3390/cancers16203514>

Mackenzie Price, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro Oncol.* 2024 Oct 6;26 (Supplement_6):vii–vi85. doi: 10.1093/neuonc/noae145

Buckner JC, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1344–1355. doi: 10.1056/NEJMoal500925

Baumert BG, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033–26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1521–1532. doi:10.1016/S1470-2045(16)30313-8;

Fisher BJ, et al. Phase 2 Study of a Temozolomide-Based Chemoradiation Therapy Regimen for High-Risk, Low-Grade Gliomas: Long-Term Results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(4):720–725. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.03.027).

Francesco Pignatti, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 15;20(8):2076–84. doi: 10.1200/JCO.2002.08.121.

van den Bent MJ, et al. The biological significance of tumor grade, age, enhancement, and extent of resection in IDH-mutant gliomas: How should they inform treatment decisions in the era of IDH inhibitors? *Neuro Oncol.* 2024;26(10):1805–1822. doi:10.1093/neuonc/noae107

Linee Guida sull'assistenza psicosociale dei malati oncologici – AIOM 2023

National Comprehensive Cancer Network – NCCN Guidelines 2025 Distress Management

Buckner JC, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1344–1355. doi:10.1056/NEJMoal500925

Weyer-Jamora C, et al. Cognitive impact of lower-grade gliomas and strategies for rehabilitation. *Neurooncol Pract.* 2020 Nov 4;8(2):117–128. doi: 10.1093/nop/npaa072

Obara T, et al. Health-related quality of life in 62 patients with diffuse low-grade glioma during a non-therapeutic and progression-free phase: a cross-sectional study. *J Neurooncol.* 2025;171(3):659–668. doi:10.1007/s11060-024-04888-9

van Kessel E, et al. Tumor-related neurocognitive dysfunction in patients with diffuse glioma: a retrospective cohort study prior to antitumor treatment. *Neurooncol Pract.* 2019 Dec;6(6):463–472. doi: 10.1093/nop/npz008

van der Weide HL, et al. Neurocognitive function in lower grade glioma patients selected for proton radiotherapy: real-world data from a prospective cohort study. *J Neurooncol.* 2025 May;173(1):147–156. doi: 10.1007/s11060-025-04973-7

Klein M, et al. Memory in low-grade glioma patients treated with radiotherapy or temozolomide: a correlative analysis of EORTC study 22033–26033. *Neuro Oncol.* 2021;23(5):803–811. doi:10.1093/neuonc/noaa252

Koutsarnakis C, et al. Effects of brain radiotherapy on cognitive performance in adult low-grade glioma patients: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2021 Jul;160:202–211. doi: 10.1016/j.radonc.2021.04.023

Weyer-Jamora C, et al. Cognitive impact of lower-grade gliomas and strategies for rehabilitation. *Neurooncol Pract.* 2020 Nov 4;8(2):117–128. doi: 10.1093/nop/npaa072

Sreya K et al. Post-surgery Insights: Exploring Neurocognitive Enigma in Low-grade Glioma Involving the Superior Longitudinal Fasciculus. *Ann Neurosci.* 2025 Jul 4:09727531251347122. doi: 10.1177/09727531251

Blakeley J, Mohile NA, Messersmith H, et al. Therapy for diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors in adults: ASCO–SNO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol.* Published online April 29, 2025

Mohile NA, Lassman AB, Schiff D, Blakeley J. Therapy for diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors in adults: ASCO Guidelines Clinical insights, *JCO Oncol Pract.* Published online April 29, 2025

Julie J Miller, L Nicolas Gonzalez Castro, Samuel McBrayer, Michael Weller, Timothy Cloughesy, Jana Portnow, Ovidiu Andronesi, Jill S Barnholtz-Sloan, Brigitta G Baumert, Mitchell S Berger, Wenya Linda Bi, Ranjit Bindra, Daniel P Cahill, Susan M Chang, Joseph F Costello, Craig Horbinski, Raymond Y Huang, Robert B Jenkins, Keith L Ligon, Ingo K Mellinghoff, L Burt Nabors, Michael Platten, David A Reardon, Diana D Shi, David Schiff, Wolfgang Wick, Hai Yan, Andreas von Deimling, Martin van den Bent, William G Kaelin, Patrick Y Wen, Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant gliomas: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on diagnosis, management, and future directions, *Neuro-Oncology*, Volume 25, Issue 1, January 2023, Pages 4–25, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac207>

Ingo K. Mellinghoff, Susan M. Chang, Kurt A. Jaeckle, Martin van den Bent, Isocitrate Dehydrogenase Mutant Grade II and III Glial Neoplasms, *Hematology/Oncology Clinics of North America*, Volume 36, Issue 1, 2022, Pages 95–111, ISSN 0889–8588, ISBN 9780323810722, <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.08.008>.

DDL n. 1430 “Disposizioni concernenti la conservazione del posto di lavoro e i permessi retribuiti per esami e cure mediche in favore dei lavoratori affetti da malattie oncologiche, invalidanti e croniche” <https://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/01449488.pdf>



Promosso da



Con il patrocinio di

