

1

Cos'è la mia malattia

Stefania Cinelli

Mi è stato chiesto di scrivere un'introduzione a questo libro.

Il motivo? Per qualche giorno me lo sono domandata anch'io. Non sono né un medico, né un neurochirurgo, né uno psichiatra o psicologo, né svolgo un qualsiasi altro ruolo in ambito sanitario.

“In fondo sei SOLO una paziente neuro-oncologica” mi sono detta.

Quel “solo”, buttato lì dalla parte di me che tende sempre a ridimensionarmi, sminuisce erroneamente l'importanza del paziente e combatte contro altri aspetti del mio carattere che, nei circa venti mesi trascorsi dal mio primo ricovero, hanno evidenziato la necessità di comprendere quale malattia mi avesse colpito, il bisogno di sostegno psicologico e pratico a fronte delle fasi previste dal percorso curativo e, forse più di tutto, di incoraggiamento, perché non è facile affrontare il cancro in sé, a maggior ragione se si forma laddove ha già colpito famigliari, che amavi, portandoseli via.

Questo libro vuole essere di supporto e conforto sia a chi vive la malattia direttamente, sia a chi accompagna il paziente lungo la sua strada, sostenendolo fisicamente e psicologicamente. I caregiver non soffrono nel fisico, ma restano paralizzati di fronte ad una sentenza così crudele come “ha il cancro” e l'impotenza davanti ad un male imprevedibile può essere devastante per loro, con conseguenze pesanti sull'ammalato.

Il paziente ha bisogno di essere sostenuto nel suo percorso con serenità e determinazione, per quanto ciò sia difficile e apparentemente impossibile. Lui stesso avrà rabbia, si sentirà inizialmente sconfitto, si chiederà dove ha sbagliato, vedrà il male come una punizione. Non sarà semplice trovare un motivo per reagire e combattere, affrontando anche la stanchezza di tutti gli effetti (sintomi, cure, cadute, risalite, esami, referti più o meno discreti) che la battaglia porta con sé.

SOLO QUANDO HAI TROVATO IL MOTIVO COMBATTI

“Sono convinto che i problemi del cervello siano fronteggiabili sia con il trattamento chimico, e parlo di molecole, sia con il trattamento tipicamente psicologico e psicoanalitico, cioè quello del contatto umano, attraverso la parola, perché sono convinto che la comunicazione a sua volta attivi degli atteggiamenti organici che curano o aggravano.” (cit. Michele Mirabella)

I tumori cerebrali

2.1 L'ENTITÀ DEL PROBLEMA

Epidemiologia

Fabio Cofano

In accordo con quanto stabilito in Unione Europea, viene definita come “rara” una malattia con una prevalenza massima di una persona su 2000 in un dato momento.¹ Non esiste, in realtà, una definizione internazionale di malattia rara. Negli Stati Uniti, ad esempio, viene accettato comunemente che il termine sia da riferire a qualsiasi patologia che colpisca meno di 200.000 statunitensi in un dato momento. In Giappone, il limite è fissato secondo quanto stabilito a 50.000 persone colpite nel momento temporale oggetto di analisi.

Il termine raro, comunque, non deve trarre in inganno: al di là di ogni definizione, il concetto è quello di caratterizzare — anche per l'opinione pubblica — delle condizioni che non sono sicuramente tra le più frequenti in ambito medico senza tuttavia sminuirle qualitativamente o quantitativamente. Non a caso, la definizione fornita nell'Unione Europea non fissa solo un limite numerico ma anche un paletto qualitativo: per essere configurata come rara, la patologia deve anche essere in grado potenzialmente di portare al decesso l'individuo oppure di debilitarlo cronicamente, o entrambe le condizioni. In questi termini tale definizione sembra imprimere anche un significato strategico in termini di ricerca e sviluppi terapeutici futuri, che nello specifico — i tumori cerebrali — resta altamente assecondato da tutta la Comunità Scientifica.

I tumori cerebrali primitivi sono considerati malattie rare a tutte le età. Nonostante la rarità, sono causa importante di morbilità e mortalità globale, sicuramente più di tanti altri tumori solidi più frequenti, e anche per questo motivo soddisfano la definizione europea di malattia rara precedentemente menzionata.² A questo punto, tuttavia, con le premesse fatte occorre specificare in maniera opportuna una grossa differenza, quella tra tumori cerebrali primitivi e secondari:

- per *tumori cerebrali primitivi* si intende un insieme di patologie neoplastiche che originano dal tessuto cerebrale. Ossia, proliferazioni abnormi di cellule appartenenti normalmente al tessuto cerebrale o alla sua “*impalcatura*” che perdono il control-

lo della loro normale funzione e del loro normale ciclo vitale sfuggendo alla regolazione dell'organo e distruggendo o sovvertendo l'anatomia normale dell'individuo. I tumori cerebrali primitivi originano frequentemente dalle cosiddette cellule della glia, che sono delle cellule atte a fornire sostegno strutturale/funzionale e nutrimento ai neuroni. Per tale motivo i tumori cerebrali primitivi per eccellenza sono chiamati gliomi (circa il 25% dei tumori cerebrali negli adulti). Tra i gliomi, i più frequenti sono quelli originanti da particolari cellule della glia dette astrociti, e pertanto si parla più precisamente di astrocitomi. Nello specifico, il tumore cerebrale di gran lunga più frequente è il glioblastoma, una neoplasia che purtroppo presenta caratteri di estrema aggressività rispetto agli altri a malignità nulla, scarsa o intermedia.

Altri tumori del Sistema nervoso centrale relativamente frequenti sono i meningiomi, che originano dalle meningi e quindi dal rivestimento dell'encefalo, e i tumori ipofisari, ossia di una struttura ghiandolare posta alla base del cranio e deputata alla produzione di ormoni. I meningiomi e i tumori ipofisari sono quasi sempre patologie a carattere meno aggressivo e benigno, pertanto le problematiche legate alla loro presenza sono dovute più che altro alla loro eventuale posizione vicino a strutture delicate. I gliomi invece, a causa della loro frequente aggressività, rappresentano il gruppo più ampiamente studiato, in modo multidisciplinare, da tutto il mondo della ricerca internazionale;

- per *tumori cerebrali secondari*, invece, intendiamo le metastasi, un gruppo differente di patologie. Le metastasi cerebrali altro non sono che localizzazioni encefaliche di tumori che hanno avuto origini in primis in altri organi, come ad esempio i tumori del polmone, della mammella, i melanomi e altri ancora. Le metastasi cerebrali non sono rare, e secondo alcune stime risultano avere un'incidenza (numero di casi per anno) 4 volte maggiore rispetto ai tumori cerebrali primitivi. Inoltre, in considerazione dell'aumentata sopravvivenza globale dei pazienti con tumori extra-cerebrali e del miglioramento delle capacità diagnostiche in possesso della medicina, i numeri relativi all'incidenza delle metastasi cerebrali sono ulteriormente in crescita. Per tali motivazioni, in presenza di un tumore nel tessuto encefalico nell'adulto le probabilità che si tratti di una metastasi e non di un tumore primitivo dell'encefalo sono — statisticamente parlando — notevolmente più alte.

Nei bambini, invece, la situazione è capovolta, e i tumori cerebrali primitivi rappresentano addirittura la neoplasia solida più frequente, sebbene rispetto all'adulto qualsiasi forma tumorale nei bambini sia catalogata come “rara”.

Grazie ai registri dei tumori presenti nella nostra penisola possiamo avere un'idea dei numeri relativi all'entità di queste patologie. Tali registri, nati in forma primordiale alla fine degli anni '60, altro non sono che strutture impegnate nella raccolta di informazioni sui tumori diagnosticati nei cittadini residenti in un determinato territorio italiano. Nel 1996 è stata costituita l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM; www.registri-tumori.it), che si prefigge da allora il compito di coordinare, sostenere, sponsorizzare la raccolta dei dati e la registrazione in tutti i Registri Tumori presenti sul territorio.

Secondo il rapporto AIRTUM 2020³, l'incidenza attesa dei tumori primitivi del sistema nervoso centrale risultava essere di circa 6100 nuove diagnosi, di cui più della metà nei ma-

schì (3500). Il tumore maligno del sistema nervoso centrale più frequente si conferma essere “purtroppo” il glioblastoma, che presenta un tasso di incidenza di circa 3-4 casi su 100000 abitanti ogni anno. L'incidenza è massima nella sesta decade di vita, dove arriva a toccare i 10-12 casi per 100000 abitanti. I gliomi a basso grado di malignità, invece, occorrono più frequentemente nella quarta e quinta decade. I gliomi “benigni”, come gli astrocitomi pilocitici, sono invece più frequenti nelle prime due decadi di vita. In Italia, al momento della stesura del rapporto, risultavano viventi circa 52.800 persone con diagnosi di tumore del sistema nervoso centrale, di cui la maggior parte donne (29.300).

L'incidenza dei tumori primitivi del sistema nervoso centrale non presenta significative differenze all'interno dell'Unione Europea e si è mostrata in progressivo aumento negli ultimi decenni. Differenze sono presenti, invece, in differenti macroaree del globo, ma spesso tali valutazioni non sono ritenute adeguatamente affidabili in considerazione dei diversi metodi di registrazione dei casi usati nei vari paesi, non sempre attendibili o accreditati, e delle diverse capacità diagnostiche in aree meno sviluppate. La possibilità di sviluppare un tumore del sistema nervoso centrale nell'arco della vita è stata stimata essere pari a 1/110 negli uomini mentre nelle donne, meno frequente, pari a 1/153. Per quanto riguarda la mortalità, nel 2020 sono stimati 5100 decessi di cui 2700 negli uomini e 2400 nelle donne, con una sopravvivenza a 5 anni stimata del 23% negli uomini e del 26% nelle donne. Superato il primo anno dalla diagnosi, la sopravvivenza per ulteriori 5 anni è stimata circa del 41% negli uomini e del 46% nelle donne.

Occorre specificare, tuttavia, che tali numeri si riferiscono all'intero gruppo di tumori del sistema nervoso centrale, comprendente quindi anche neoplasie tra loro molto differenti dal punto di vista della prognosi. Nel caso del glioblastoma, il tumore maligno più frequente, il tasso di sopravvivenza è inferiore al 5% a 5 anni dalla diagnosi, nonostante gli enormi miglioramenti compiuti nelle ultime decadi in termini di tecniche chirurgiche e trattamenti radioterapici e farmacologici. Al di là di qualsiasi considerazione sulla frequenza di queste patologie relativamente ad altre, i numeri relativi ai tumori cerebrali restano importanti e difficilmente trascurabili.

Per quanto riguarda invece le metastasi, e quindi i tumori secondari, i numeri sono differenti e probabilmente sottostimati: tale asserzione è il frutto di studi che hanno comparato i riscontri autoptici di pazienti tumorali e i numeri ricavati dalle cartelle cliniche e dai Registri Tumori. Si stima, infatti, che le metastasi intracraniche possano colpire sino al 40% dei pazienti deceduti per tumore e che il cervello possa costituire sede unica di metastasi a distanza sin nel 10% dei casi. La prognosi nei pazienti con metastasi cerebrali è ovviamente legata al tumore di origine ed alle sue caratteristiche biologiche. La possibilità di eradicare la malattia a livello cerebrale rappresenta sicuramente un criterio importante per stabilire le prospettive di vita dei pazienti, sebbene la prognosi dipenda principalmente dal controllo sistemico del tumore primitivo.

Il dato epidemiologico, ovvero che analizza la distribuzione e la frequenza delle patologie, appare quindi di estrema importanza. In primis, perché ci aiuta a conoscerle meglio, individuando i casi più frequenti e connotandoli per età, sesso ed altre variabili, sia per i medici che per i pazienti e i loro familiari. Poi, perché è in grado potenzialmente di coglierne aspetti fondamentali, contribuendo a direzionare quindi gli studi dei vari gruppi di ricerca per prio-

rità quantitative e qualitative. Infine, perché è in grado di aiutare il clinico nella gestione del malato, sia nelle fasi precedenti che successive alla diagnosi. Da qui, l'importanza cruciale di preservare e rafforzare la raccolta dei dati relativa a queste patologie.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organisation: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_19Rare.pdf
2. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin* 2016;34:981-8.
3. https://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/publicazioni/new_NDC2020-operatori-web.pdf

2.2 PERCHÉ PROPRIO IO?

Eziologia e fattori di rischio

Francesco Belotti

I tumori originano a partire dalla trasformazione di una cellula normale dell'organismo in cellula neoplastica. Le cellule da cui originano più frequentemente i tumori cerebrali primitivi, ovvero quelli che si formano primariamente all'interno del cervello, appartengono alla glia, che costituisce il tessuto di sostegno per i neuroni: da qui il termine gliomi. La trasformazione neoplastica avviene in seguito a mutazioni del DNA che portano la cellula:

- a replicarsi senza controllo (con la perdita dei meccanismi di inibizione del ciclo cellulare);
- a resistere ai meccanismi di morte cellulare programmata (che dovrebbe avvenire proprio in risposta alla mutazione genetica per evitare la trasformazione neoplastica);
- a sfuggire ai meccanismi di controllo del sistema immunitario (nel cervello costituito dalla cosiddetta microglia).

I tipi più frequenti di glioma cerebrale sono due e vengono classificati in base alla loro somiglianza morfologica con le cellule gliali normali, sono quindi chiamati astrocitoma e oligodendroglioma. Inoltre, la morfologia delle cellule, l'attività di replicazione cellulare e i marcatori molecolari permettono di distinguere ulteriormente i gliomi in tumori di basso grado (II secondo la classificazione dell'OMS) e di alto grado (III e IV secondo la classificazione OMS). Esistono anche sottotipi specifici di gliomi classificati come grado I, che però interessano più frequentemente la popolazione pediatrica e hanno un comportamento e una gestione del tutto peculiare. Contrariamente a quanto spesso si crede, gli studi più recenti suggeriscono che non tutte le cellule del glioma si replicano molto rapidamente. Esistono infatti alcune cellule neoplastiche che assumono un aspetto più simile alle cellule staminali, facendo da progenitori per ulteriori cellule tumorali, ma replicandosi ad una velocità minore rispetto ad esse. Quest'ultima caratteristica le rende particolarmente resistenti alla chemio- e alla radio-terapia, giustificando quindi la necessità di trattamenti combinati per il controllo della malattia.

Spesso i pazienti che ricevono la diagnosi di tumore cerebrale si domandano e cercano informazioni riguardo a *cosa possa aver causato la malattia*. La verità però è che la maggior

parte delle volte non è noto cosa ne provochi la comparsa. Infatti, non esiste una causa attualmente riconosciuta che porti allo sviluppo di un tumore cerebrale. Gli studi scientifici si sono quindi concentrati sull'individuazione di fattori di rischio correlati con una maggior probabilità di ammalarsi. La presenza di fattori di rischio però non implica che il tumore cerebrale si svilupperà necessariamente: molte persone con fattori di rischio non sviluppano un tumore cerebrale, così come alcune persone che lo sviluppano non possiedono alcun fattore di rischio conosciuto.

Perciò, attualmente non esistono modi universalmente riconosciuti per prevenire i tumori cerebrali attraverso cambiamenti dello stile di vita.

Inoltre, i gliomi sono tumori relativamente rari (vedi Capitolo 2.1); risulta quindi difficile avere numeri sufficienti per studiare le associazioni con possibili fattori di rischio.

I fattori di rischio non modificabili definiscono la distribuzione epidemiologica dei gliomi e, come esposto nel capitolo precedente, sono:

- età;
- etnia;
- sesso maschile.

Nelle donne sembrano insorgere in età più avanzata ed avere una sopravvivenza leggermente maggiore (anche se gli studi scientifici non sono ancora conclusivi sul ruolo degli ormoni che sono influenzati da variabili come: età al menarca, gravidanze, età alla menopausa, terapia ormonale sostitutiva).

Esistono poi dei fattori di rischio cosiddetti modificabili, che saranno trattati di seguito.

Esposizione a radiazioni

Le radiazioni ionizzanti (unico fattore riconosciuto dalla *International Agency for Research on Cancer*, IARC – come cancerogeno certo) comportano un rischio aumentato di glioma cerebrale. Un esempio sono quelle impiegate durante la radioterapia (RT) per il trattamento di altri tumori (specialmente se della testa o del collo). I gliomi possono insorgere 10-15 anni dopo il trattamento, a volte dopo decenni; al giorno d'oggi sono più rari perché prima di procedere con la RT vengono pesati rischi e benefici. Altri esempi sono l'esposizione a dosi significative di raggi X (anche se non ci sono evidenze chiare per quanto riguarda indagini diagnostiche come le TC).

Campi elettromagnetici a bassa frequenza

È stato ipotizzato che l'esposizione a campi elettromagnetici a bassa frequenza, come ad esempio quelli dell'alta tensione (in Italia, comunque, ci sono dei limiti per spazi aperti e per centri abitati), possa costituire un fattore di rischio per i tumori cerebrali. Tuttavia, non è stato dimostrato un correlato biologico e gli studi condotti non hanno identificato un effetto significativo sul rischio di tumore cerebrale. Secondo IARC, i dati sono insufficienti per classificarla come fattore di rischio.

Allo stesso modo, non vi è alcuna prova che l'esposizione a fonti di riscaldamento elettrico o elettrodomestici, né l'esposizione professionale a campi magnetici sia associata alla successiva comparsa di tumori cerebrali.

Telefoni cellulari e onde a radiofrequenza

Fonti di onde a radiofrequenza, come i telefoni cellulari, hanno ricevuto una significativa rilevanza mediatica come potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cerebrali. Altre fonti di onde a radiofrequenza includono apparecchiature a microonde, radar e altri dispositivi professionali (operatori radio, personale medico e lavoratori nelle telecomunicazioni).

Numerosi studi epidemiologici hanno cercato una possibile relazione; tuttavia, solo alcuni di questi hanno riscontrato un leggero aumento del rischio, associato però a un periodo di esposizione di 10 anni o più, e più evidente per lo schwannoma (un tumore benigno), meno per i gliomi. I dati comunque non sono conclusivi. L'OMS e IARC classificano i campi elettromagnetici a radiofrequenza come cancerogeni possibili per l'uomo (Gruppo 2B). Tuttavia, le analisi che considerano i cambiamenti nei tassi di incidenza nel tempo, la prevalenza del consumo di telefonia mobile e il periodo di latenza non forniscono alcun supporto alle associazioni causali. Bisogna inoltre considerare che i cellulari sono un fattore relativamente nuovo, in continua evoluzione tecnologica, perciò serviranno studi più a lungo termine per comprendere il potenziale impatto sul rischio di tumore. Per il momento, l'OMS consiglia di limitare l'esposizione usando auricolari o vivavoce per mantenere il cellulare lontano dalla testa, e di evitarne l'utilizzo nei bambini.

Esposizione professionale (e domestica)

Sebbene siano state segnalate alcune associazioni positive, ci sono molte incongruenze nella letteratura e i risultati sono spesso difficili da interpretare (ad esempio diverso accesso alle cure). Esposizione domestica e lavorativa a solventi, pesticidi, prodotti del petrolio (idrocarburi policiclici aromatici), piombo (che però in una metanalisi è risultato protettivo), gomma o cloruro di vinile sono stati proposti come potenziali fattori di rischio; tuttavia, al momento non esistono prove scientifiche definitive che supportino questo possibile collegamento.

Esposizione ad agenti infettivi

La relazione tra infezioni virali e successivo sviluppo di tumori cerebrali sembra estremamente complessa. Le prove di possibili interazioni provengono dall'identificazione di virus e particelle simili a virus in campioni istologici di tumori cerebrali, oltre che da studi epidemiologici. Al momento non esistono prove convincenti che identifichino agenti infettivi come fattori rilevanti nello sviluppo di tumori cerebrali.

Trauma cranico severo

Il trauma cranico è stato a lungo studiato come fattore di rischio, ma è stata osservata solo una correlazione con il meningioma (un tumore benigno) in alcuni studi.

Fattori nutrizionali e alimentazione

I costituenti dietetici associati ad un aumento del rischio di tumori cerebrali includono composti N-nitroso e, ipoteticamente, l'assunzione di grassi alimentari. L'ingestione di aspartame è stata suggerita come possibile rischio, ma non vi sono attualmente dati sufficienti a sostegno di questa affermazione. Principali fattori di rischio studiati:

- composti N-nitroso: alcuni studi sembrano indicare che possano aumentare il rischio di tumore cerebrale. L'esposizione può derivare da fonti endogene o esogene. Le fonti esogene includono salumi, fumo di tabacco, cosmetici, prodotti in gomma, saponi. La formazione endogena dipende dalla presenza nello stomaco di elementi precursori, pH gastrico, presenza di batteri e altri parametri fisiologici (difficile misurazione dell'esposizione);
- carne: i numerosi studi effettuati hanno prodotto risultati incoerenti. L'associazione sembra più evidente per i salumi, ma soprattutto in combinazione con un basso apporto di frutta e verdura;
- alcol: non è stata dimostrata alcuna associazione coerente tra il consumo di diversi tipi di bevande alcoliche e il rischio di gliomi nell'infanzia (consumo materno) o nell'età adulta. Due pubblicazioni più recenti, sulla base dei dati di studi prospettici di coorte, non hanno rilevato associazioni con l'assunzione di carne o composti N-nitroso, mettendone nuovamente in discussione il ruolo come fattori di rischio.

Potenziati fattori protettivi:

- antiossidanti, frutta e verdura: l'assunzione di vitamine, in particolare le vitamine A, C, D ed E (cibo o integratori), è stata correlata con una riduzione del rischio in alcuni studi; così come l'assunzione totale di frutta e/o verdura. Tuttavia, i risultati disponibili al momento non confermano che frutta e verdura possano di per sé ridurre il rischio di glioma;
- caffè e tè: alcuni studi suggeriscono che possano avere un ruolo protettivo (in particolare la caffeina). Tuttavia, sono necessarie ulteriori conferme.

Obesità e fattori correlati

In alcuni studi, l'obesità è risultata essere un possibile fattore di rischio per i gliomi. In realtà, l'obesità e le sue conseguenze dirette (iperglicemia e diabete mellito tipo II) possono costituire fattori di rischio per un decorso più complicato. Al fine di confermare questi dati sono però necessari ulteriori studi.

Fumo di tabacco

Nonostante la presenza di nitrosamine nel fumo di tabacco, non ci sono prove sufficienti per identificarlo come fattore di rischio significativo per i tumori cerebrali. La maggior parte degli studi non supporta tale associazione e i dati sono contrastanti anche per quanto riguarda l'esposizione fetale durante la gravidanza.