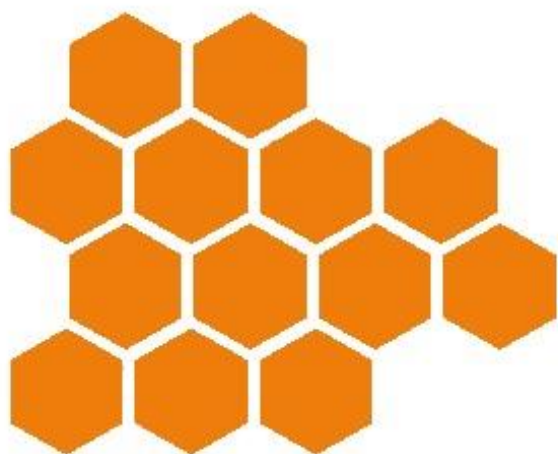


NEOPLASIE CEREBRALI

Informazioni per i pazienti

A cura di: *Alicia Tosoni*

28 maggio 2015



Gruppo di lavoro Linea Guida AIOM 2014 “NEOPLASIE CEREBRALI”

Coordinatore: *Alba Brandes*

Oncologia Medica - Ospedale Bellaria - Bologna

Segretario scientifico: *Enrico Franceschi*

Oncologia Medica - Ospedale Bellaria - Bologna

Estensori:

Federica Bertolini

Day Hospital Oncologico - Azienda Ospedaliero-Universitaria - Modena

Fabio Calbucci

Dipartimento di Neuroscienze - Ospedale Bellaria - Bologna

Girolamo Crisi

Neuroradiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria - Parma

Andrés Ferreri

Divisione di medicina Onco-ematologica - Ospedale San Raffaele - Milano

Maria Luisa Garrè

UOC Neurochirurgia - Ospedale Pediatrico Gaslini - Genova

Giovanni Pavanato

Radioterapia - Azienda Sanitaria ULSS 18 - Rovigo

Silvia Scoccianti

Radioterapia Oncologica - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze

Chiara Tomasello

Casa di cura "Villa Salus" - Messina

Revisori:

AIRO: *Stefano Magrini*

SINCH: *Carmine Carapella*

Indice

Dati epidemiologici.....	4
Cenni di anatomia.....	4
L'encefalo	4
Il cervelletto	4
Il tronco encefalico.....	5
Fattori di rischio.....	5
Dieta	5
Ereditarietà ed influenza genetica	5
Radiazioni, radiofrequenze e campi magnetici	5
Telefono cellulare.....	5
Traumi cranici.....	5
La diagnosi precoce: è possibile?	6
I sintomi.....	6
Come viene posta la diagnosi?	6
Quali sono i tipi di tumore?.....	8
Tumori cerebrali primitivi	8
Tumori gliali.....	8
Altri tumori.....	9
Tumori cerebrali secondari	10
Test molecolari per valutare i benefici del trattamento	11
Quali trattamenti?	11
Chirurgia	12
Chemioterapia.....	13
Radioterapia	16
Follow up	18

Dati epidemiologici

In Europa vengono diagnosticati ogni anno 5 nuovi casi di tumori cerebrali ogni 100.000 abitanti.

Cenni di anatomia

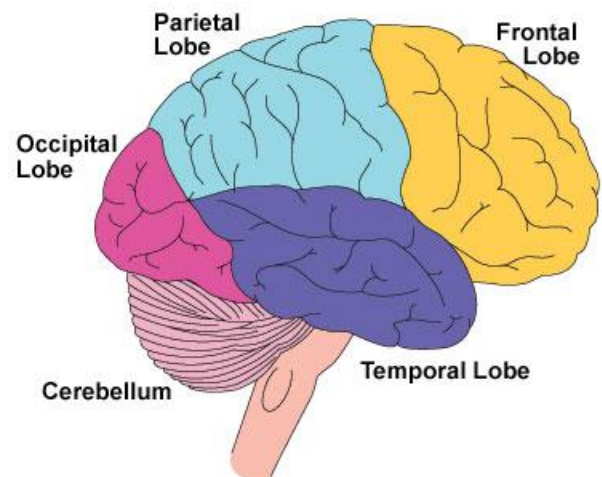
L'encefalo ed il midollo spinale costituiscono il sistema nervoso centrale. L'encefalo consta di tre parti: cervello vero e proprio, che contiene gli emisferi destro e sinistro, cervelletto e il tronco encefalico.

L'encefalo

L'emisfero cerebrale destro controlla i muscoli e la sensibilità della metà sinistra del corpo; tale parte controlla pure la parola, le emozioni, la lettura, il pensiero astratto, l'apprendimento. L'emisfero cerebrale sinistro controlla la metà destra del corpo (funzioni motorie e sensoriali) e la parola.

Ogni emisfero è suddiviso in quattro lobi che, a loro volta, controllano un certo numero di attività:

- **frontale:** pensiero, ragionamento, comportamento, memoria, attenzione, movimenti, vescica, reni;
- **parietale:** interpretazione delle sensazioni fisiche, senso dell'orientamento, intelletto, pensiero, ragionamento, memoria;
- **temporale:** comportamento, memoria a lungo termine, vie di conduzione dell'udito e della vista emotiva; nel lobo temporale sinistro ha sede anche la capacità di comprensione del linguaggio e pertanto è considerato il lobo dominante;
- **occipitale:** visione.



Il cervelletto

Il cervelletto, sotto gli emisferi, posteriormente, controlla la deambulazione, l'equilibrio, la coordinazione dei movimenti e la parola.

Il tronco encefalico

Il tronco encefalico connette gli emisferi cerebrali al midollo spinale. Controlla la fame, la sete e alcune delle funzioni corporee basilari, come la temperatura, la pressione arteriosa, il battito cardiaco, il respiro, i movimenti degli occhi e la deglutizione.

Fattori di rischio

A differenza di alcuni tumori, per i quali è stata dimostrata una chiara relazione con specifici fattori di rischio, per quanto riguarda i tumori cerebrali alcuni studi hanno riconosciuto possibili condizioni favorevoli, ma numerosi sono i dubbi circa l'esatta relazione dose-effetto.

Dieta

I componenti maggiormente associati alle neoplasie cerebrali sono i nitrati e forse i grassi: un'alimentazione ricca in antiossidanti naturali, contenuti soprattutto nella frutta e nella verdura, esplica infatti un'azione preventiva, come peraltro nei confronti di numerose altre patologie, oncologiche e non. Su fumo ed alcol, invece, i dati non sono univoci e quindi non è chiaro se debbano essere inclusi o no tra i fattori di rischio.

Ereditarietà ed influenza genetica

Circa l'1-5% dei tumori cerebrali sono causati da sindromi genetiche che determinano un rischio maggiore di sviluppare tumori del sistema nervoso. Tra queste la neurofibromatosi, che si associa ad una frequente comparsa di neoplasie eterogenee a carico dei tessuti nervosi; la sindrome di von Hippel-Lindau (emangioblastoma, meningioma, cisti e carcinomi pancreatici, tumore renale); la sindrome Li-Fraumeni (sarcoma osseo e carcinoma della mammella); la sindrome di Turcot (associazione tra tumore cerebrale e poliposi colon-rettale). È stata anche documentata la presenza familiare di gliomi (astrocitomi).

Radiazioni, radiofrequenze e campi magnetici

L'esposizione a radiazioni ionizzanti ad alte dosi ed a radiofrequenze può costituire un importante fattore di rischio. È incerta la relazione con i raggi X utilizzati a scopo diagnostico.

Telefono cellulare

Questo tema ha animato numerose discussioni, ma ad oggi non vi sono dati conclusivi.

Traumi cranici

Si tratta di una correlazione controversa: alcuni studi hanno infatti documentato un rischio più elevato di meningioma.

La diagnosi precoce: è possibile?

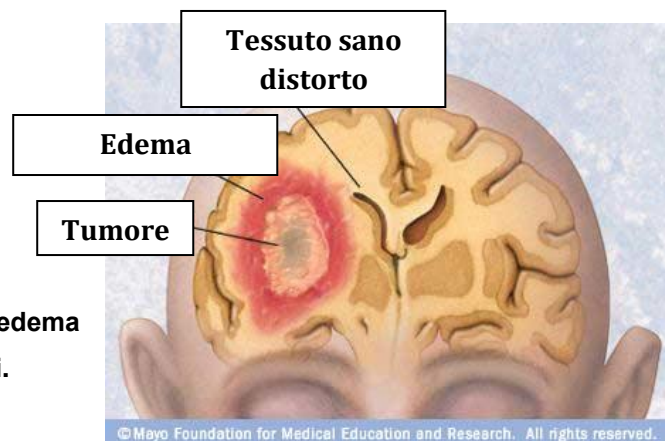
Attualmente in assenza di sintomi non c'è indicazione ad eseguire esami radiologici per la diagnosi precoce di queste forme tumorali in quanto non hanno dimostrato efficacia.

I sintomi

I sintomi determinati dai tumori cerebrali dipendono dalle dimensioni e dalla sede nel cervello. Tali alterazioni possono provocare:

- **sintomi fisici:** emiparesi o paralisi in una parte del corpo; difficoltà nell'equilibrio, disordini visivi o spaziali; disfunzioni della vescica; nausea al risveglio con o senza singhiozzo e/o vomito;
- **sintomi cognitivi e comportamentali:** alterazioni della personalità; difficoltà a livello espressivo e linguistico; difficoltà nell'attenzione e nella concentrazione; problemi di memoria; problemi cognitivi e difficoltà nell'apprendimento e nel ragionamento; depressione, irritabilità, comportamenti ansiosi ed ossessivo-compulsivi;
- **mal di testa e cefalea al risveglio** che si riduce durante il giorno o peggiora con i colpi di tosse, quando ci si soffia il naso, o in caso di sforzo fisico di intensità variabile;
- **epilessia**, che può manifestarsi con crisi convulsive o con momenti di assenza di coscienza.
- **stanchezza generalizzata e persistente**, sonnolenza o perdita della coordinazione del movimento (marcia atassica);
- **trombosi**, a causa dell' aumentata produzione di fattori di coagulazione.

Dato che il tumore cresce nello spazio limitato della scatola cranica, i sintomi sono causati da un danno ai tessuti vitali e dalla pressione (ipertensione endocranica) che esso esercita sul cervello. Il tumore può anche determinare la produzione e la fuoriuscita di un liquido peritumorale detto edema. I sintomi possono inoltre derivare dall'idrocefalo, che si verifica quando il tumore ostruisce il flusso del liquido cerebrospinale, un liquido che scorre all'interno del sistema nervoso centrale, causandone l'accumulo in alcune cavità dette ventricoli cerebrali.



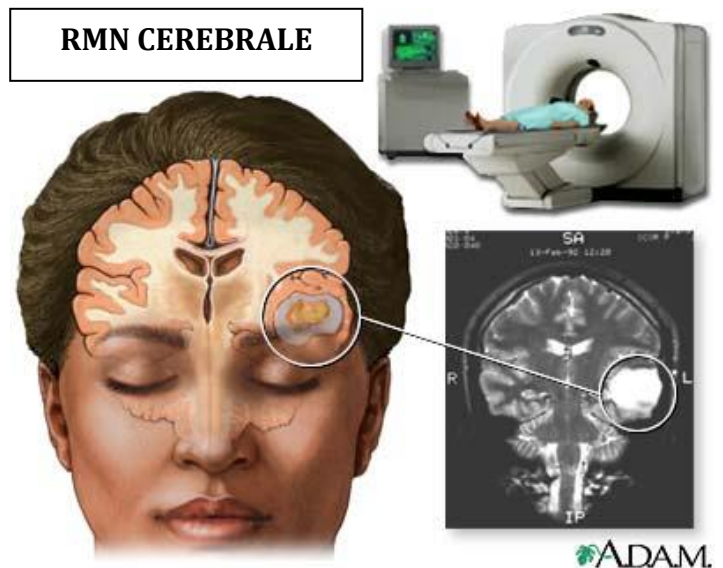
Raffigurazione in sezione del tumore, dell'edema e della compressione dei tessuti circostanti.

Come viene posta la diagnosi?

Per scoprire la causa dei sintomi, il medico deve informarsi sulla storia clinica del paziente e dei suoi familiari e deve eseguire una visita accurata. A seconda dei risultati dell'esame obiettivo e neurologico, il medico può richiedere uno dei seguenti esami:

- **TAC cerebrale:** è solitamente il primo esame che viene eseguito e fornisce un'immagine dettagliata del cervello. Si tratta di un'immagine prodotta da un computer, connesso ad una macchina a raggi X. In alcuni casi, per aumentare il dettaglio dell'immagine, prima dell'esame viene iniettato in una vena del braccio un liquido, o mezzo di contrasto, che contiene iodio; tale liquido mostra le varie differenze tissutali nel cervello. Il mezzo di contrasto può a volte provocare, per un breve periodo, una sensazione di calore diffuso al corpo; alcuni pazienti inoltre, possono essere allergici al mezzo di contrasto, contenente iodio, pertanto è necessario far sempre sapere al radiologo se si soffre di qualche allergia. Durante l'esame si richiede di rimanere distesi con la testa appoggiata all'interno di un'apertura del macchinario. L'intero test richiede circa mezz'ora per essere completato, non è doloroso, e dopo l'esame ogni paziente è in grado di tornare subito a casa.

- **RMN (risonanza magnetica):** fornisce un'immagine in sezione del cervello utilizzando, anziché i raggi X, un campo magnetico connesso ad un computer. Durante l'esame viene chiesto al paziente di rimanere disteso ben fermo all'interno di un cilindro di metallo, aperto ad un'estremità. L'intero test può richiedere anche più di un'ora per essere completato, non è doloroso, e dopo l'esame ogni paziente è in grado di tornare subito a casa.



Anche in questo caso, a volte, prima dell'esame viene iniettato in una vena del braccio un mezzo di contrasto per migliorare il dettaglio dell'immagine. Il cilindro è un potente magnete pertanto prima di entrare nella stanza è necessario togliere ogni oggetto di metallo; persone che hanno monitor cardiaci, pace-maker o clips chirurgiche non possono essere sottoposti a risonanza a causa dei campi magnetici. È possibile avere una sensazione di claustrofobia nel cilindro, che può essere rumoroso, pertanto avvertire il radiologo della RMN se si hanno difficoltà nel tollerare gli spazi chiusi.

- **RMN spettroscopica:** è una metodica di più recente introduzione che unisce ai dati descrittivi della RMN tradizionale, i dati derivanti dalla misurazione di alcune sostanze presenti nel tumore, quali i lipidi e l'acetilcolina, che sono in grado di distinguere tra tumori a lenta crescita (basso grado) o a crescita elevata (alto grado). Tale metodica permette inoltre di differenziare i tumori in fase attiva dai tumori in risposta al trattamento.
- **EEG (elettroencefalogramma):** registra l'attività elettrica cerebrale. Durante l'esame, alcuni sensori, collegati mediante fili ad un computer, vengono applicati alla testa attraverso un apposito gel. Gli impulsi nervosi registrati e visualizzati sullo schermo sono poi stampati su carta come linee ondulate. L'esame, che richiede all'incirca un'ora, è sicuro e indolore.

Quali sono i tipi di tumore?

Tumori cerebrali primitivi

I tumori cerebrali ad insorgenza nel tessuto cerebrale sono definiti tumori cerebrali primitivi. La classificazione comunemente utilizzata a livello mondiale, stabilita dalla World Health Organization (WHO) identifica le neoplasie cerebrali in base al tipo di cellula d'insorgenza ed al grado di aggressività. In ragione di questa suddivisione si distinguono:

Tumori gliali

Si sviluppano dalle cellule di supporto del cervello, le cellule gliali, che si occupano di nutrire e proteggere i neuroni e rappresentano circa il 50% dei tumori cerebrali primitivi. Vengono distinti in:

- **Astrocitomi di basso grado o di grado II:** sono tumori a basso grado di malignità, che crescono lentamente, ma hanno capacità di infiltrazione nei tessuti circostanti. Generalmente, hanno origine nella zona del lobo frontale e provocano sintomi lievi perché il cervello è in grado di adattarsi alla loro presenza per un certo periodo di tempo. Statisticamente, colpiscono di preferenza nella fascia d'età 20 – 50 anni.
- **Astrocitomi anaplastici o di grado III:** sono tumori di tipo più aggressivo e che possono invadere i tessuti circostanti. Sono più comuni nella fascia d'età 30 – 50 anni.
- **Astrocitomi di grado IV o glioblastomi:** il glioblastoma è il tumore cerebrale primitivo più frequente nell'adulto ed il più aggressivo fra gli astrocitomi. Cresce rapidamente e si diffonde nei tessuti circostanti. È piuttosto comune nella fascia d'età 50 – 70 anni e può evolvere da un precedente tumore a basso grado.

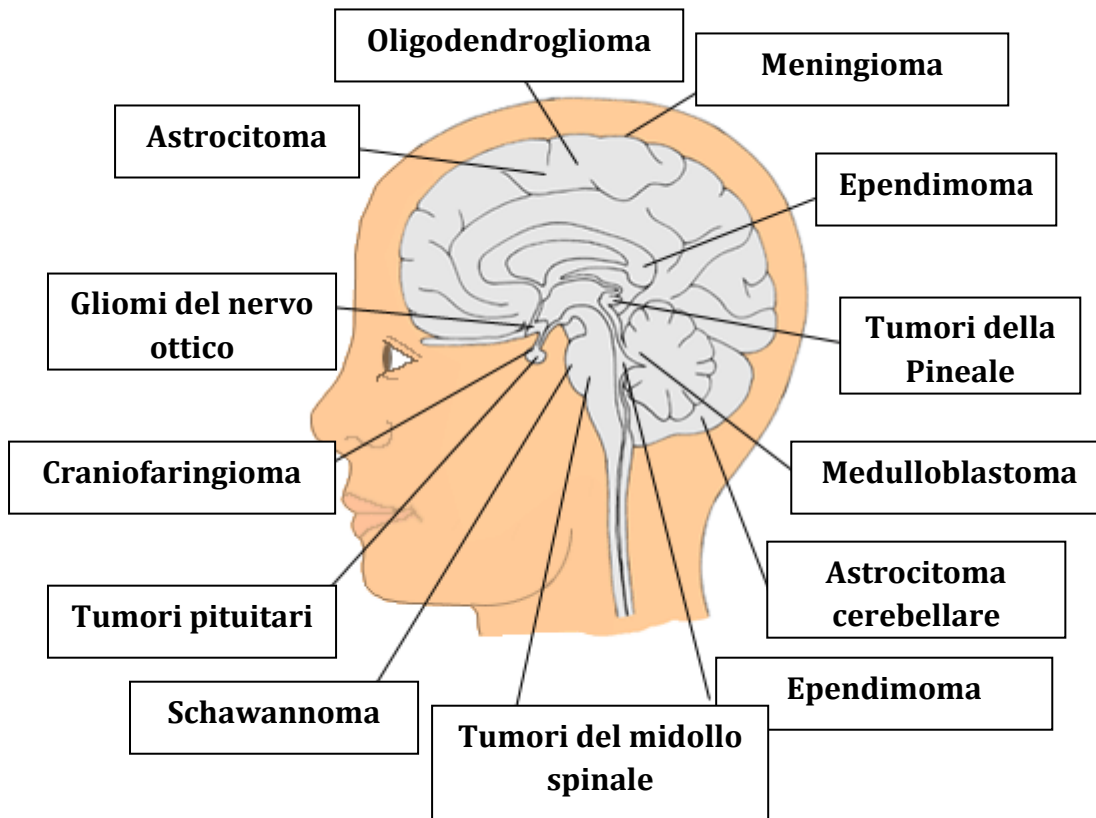
- **Oligodendrogliomi:** insorgono dalle cellule che producono mielina, il tessuto che ricopre i nervi. Rispetto agli astrocitomi sono più sensibili al trattamento. Nella maggior parte dei casi, si presentano sottoforma di oligodendrogliomi ben differenziati, a basso grado di malignità e crescita lenta; gli oligodendrogliomi anaplastici sono la controparte più aggressiva.
- **Gliomi misti:** costituiti da una popolazione mista di cellule gliali, possono avere diversi gradi di aggressività. Pertanto, convenzionalmente, assumono il grado più alto tra le cellule presenti. Generalmente sono oligo-astrocitomi.
- **Ependimomi:** si sviluppano dalle cellule ependimali che rivestono i ventricoli cerebrali ed il canale centrale del midollo spinale. Sono forme rare che possono insorgere a qualunque età, ma più frequenti nel bambino e nell'adolescente.

Altri tumori

Esistono altri tipi di tumori che non originano dal tessuto gliale.

Fra i più comuni:

- **Medulloblastoma:** più frequente nei bambini. La maggior parte di questi tumori insorge a livello del cervelletto, ma talora si può sviluppare altrove. È molto sensibile alla chemioterapia ed alla radioterapia.
- **Meningioma:** cresce dalle meningi; è solitamente benigno e non diffonde dalla sua sede originale.
- **Schwannoma (neurinoma del nervo acustico):** tumore benigno. Si manifesta attraverso perdita dell'udito in un orecchio, vertigini, problemi di coordinazione e di equilibrio, acufeni (rumori nell'orecchio).
- **Craniofaringioma:** si sviluppa nella regione della ghiandola pituitaria, vicino all'ipotalamo. È solitamente benigno, ma spesso viene considerato maligno perché comprime o danneggia l'ipotalamo e le funzioni vitali.
- **Emangioblastoma:** raro tipo di tumore ad insorgenza dai vasi sanguigni, benigno, a crescita lenta.
- **Germinoma (tumore della regione pineale):** insorge nella o attorno alla ghiandola pineale, un piccolo organo collocato al centro del cervello. È raro.
- **Linfoma del sistema nervoso centrale:** tumore maligno del sistema linfatico, che è parte del sistema immunitario dell'organismo. Raramente interessa il cervello.
- **Tumore dell'ipofisi:** insorge dall'ipofisi, una ghiandola che secreta ormoni deputati al controllo ed alla regolazione della produzione di ormoni prodotti da altre ghiandole del corpo. È per lo più benigno e viene chiamato adenoma.
- **Tumore del midollo spinale:** si associa ad una sintomatologia legata alla compressione dei nervi spinali.



Tumori cerebrali secondari

Le metastasi sono un segno di diffusione del cancro. Il tumore, originato da qualsiasi parte del corpo, può diffondere al cervello e determinare un tumore secondario. Il cancro che diffonde al cervello è la stessa malattia ed ha lo stesso nome del tumore primitivo. Le metastasi cerebrali possono sfociare in mal di testa, stanchezza, problemi di vista, difficoltà di movimento e di linguaggio, paralisi, nausea o vomito. Il trattamento del tumore cerebrale secondario dipende da dove il tumore è nato e quanto si è diffuso.

Test molecolari per valutare i benefici del trattamento

Oggi, grazie alla biologia molecolare, è possibile caratterizzare in modo sempre più preciso i tumori cerebrali. In realtà, le neoplasie cerebrali comprendono decine di malattie diverse, con comportamenti biologici differenti, che necessitano di conseguenza di interventi terapeutici differenti. Per questo la possibilità di conoscere il profilo genetico e molecolare di ogni tumore ha provocato una rivoluzione nel modo di affrontare i vari tumori cerebrali, sia dal punto di vista diagnostico, che prognostico e terapeutico.



Le analisi molecolari vengono eseguite sul materiale istologico già prelevato al momento della chirurgia e conservato presso l'Anatomia Patologica dell'Ospedale di provenienza.

Le analisi che vengono attualmente richieste sono l'analisi dello stato di metilazione del gene **MGMT**, l'analisi dello stato di **delezione dei cromosomi 1p e 19q** e lo stato mutazionale di **IDH**. Recenti studi hanno dimostrato che a giocare un ruolo chiave nel meccanismo di resistenza alla chemioterapia è l'enzima MGMT. Questo enzima ripara, infatti, il danno indotto dai farmaci sul DNA della cellula tumorale impedendone la morte. Viceversa, si è visto che quando MGMT è inattivato (metilato), la chemioterapia può esplicare la sua azione di attacco al tumore. L'inattivazione di questo enzima è il fattore prognostico più importante per la risposta alla terapia e quindi per la sopravvivenza.

Altro test molecolare di importanza fondamentale, specie nel trattamento degli oligodendrogliomi e dei tumori misti, è l'analisi della delezione dei cromosomi 1p e 19q (perdita di parte del cromosoma 1 e 19). Questo esame permette di differenziare, all'interno di tumori con caratteristiche istologiche simili, quali saranno quelli con maggiore probabilità di rispondere alla chemioterapia (deleti).

Il test molecolare di più recente introduzione è l'analisi mutazionale di IDH che è un potente fattore predittivo (è favorevole se mutato). Tale alterazione è molto frequente nei gliomi a basso grado, mentre è rara nei glioblastomi.

Quali trattamenti?

I tumori cerebrali vengono trattati con chirurgia, radioterapia e chemioterapia. Secondo le necessità del paziente possono essere utilizzati vari metodi. I tempi più appropriati per le diverse modalità terapeutiche sono stabiliti in base al tipo di tumore ed alle caratteristiche del paziente.

Chirurgia

È il trattamento usuale per la maggior parte di questi tumori. Per rimuovere il tumore, il neurochirurgo deve aprire una breccia nella scatola cranica previa rasatura dei capelli; tale intervento è definito **craniotomia** e viene eseguito in anestesia generale. Se possibile, il Neurochirurgo cerca di rimuovere l'intera neoplasia ma se ciò dovesse provocare danni ai tessuti vitali, allora si cerca in ogni modo di asportarne la maggior parte. Una rimozione parziale aiuta comunque a risollevare i sintomi da compressione cerebrale e riduce la quantità di tumore da trattare con radioterapia e con chemioterapia.

Alcuni tumori non possono essere rimossi. In tal caso può essere fatta solo una **biopsia**: una piccola parte di tumore viene asportata così che il patologo possa esaminarla al microscopio per determinare il tipo di cellule presenti. Questa procedura aiuta il medico nella scelta del trattamento. Spesso, la biopsia viene eseguita con un ago sottile (sonda) nel corso di un'anestesia locale. Il medico usa un'attrezzatura speciale (una specie di casco metallico fissato alla testa con quattro viti) e la TAC cerebrale per localizzare esattamente la lesione. Il chirurgo fa un piccolo foro nel cranio e guida poi la sonda sul tumore (tecnica stereotassica) prelevandone qualche frammento.

La chirurgia è sempre raccomandata, in quanto consente di ottenere il materiale biologico fondamentale per caratterizzare al meglio la malattia (definizione dell'istologia), eseguire analisi genetico molecolari, permettendo una migliore definizione prognostica ed una previsione sulla risposta ad eventuali trattamenti.

Possibili effetti indesiderati

I rischi e gli effetti collaterali specifici della neurochirurgia dipendono dalla localizzazione del tumore: quanto più profondamente esso è radicato, tanto maggiori potranno essere le complicazioni. In tutti i casi, comunque, ogni intervento o procedura chirurgica deve essere **prima** valutato con il paziente, tenendo conto delle sue condizioni fisiche, e deve avere il suo consenso. La degenza in ospedale dipende dal tipo di operazione e dai trattamenti che potrebbero servire nel postoperatorio.

Edema: in seguito all'operazione chirurgica, il volto e gli occhi potranno apparire gonfi per la presenza di un ematoma che si risolverà nel giro di qualche giorno. In alcuni casi, possono essere somministrati steroidi (cortisone) per migliorarne i sintomi.

Attacchi epilettici: i pazienti sottoposti ad intervento, alcune volte, possono essere colpiti da crisi epilettiche di entità variabile, specie durante i primi giorni dall'operazione. Generalmente, alle persone soggette a queste procedure vengono somministrati farmaci anticonvulsivi per prevenire gli attacchi.

Trombosi venose si manifestano con gonfiore e dolore di una gamba, sono più frequenti nei giorni successivi all'intervento. Per prevenzione viene prescritta una terapia giornaliera con iniezioni sottocutanee e può essere consigliato l'uso di calze elastiche

Altre conseguenze temporanee dell'intervento sono debolezza, problemi di coordinazione e difficoltà nel parlare e nel ragionamento.

Chemioterapia

Consiste nell'utilizzo di farmaci antitumorali per uccidere le cellule neoplastiche in crescita e per impedire loro di moltiplicarsi.

Il medico può utilizzare uno o più farmaci somministrandoli per bocca (via orale) e/o in vena (via endovenosa). La chemioterapia viene solitamente somministrata in cicli: un periodo di trattamento di alcuni giorni seguito da un periodo di riposo, un altro periodo di trattamento seguito da un periodo di riposo e così via in modo da consentire all'organismo di recuperare da ogni effetto collaterale. Spesso i pazienti non necessitano di ricovero per la cura infatti la maggior parte dei farmaci può essere somministrata senza ospedalizzazione in regime ambulatoriale (day hospital). Il numero di cicli dipende dal tipo di tumore cerebrale.

La chemioterapia viene definita **adiuvante** quando viene eseguita dopo l'intervento chirurgico che ha portato alla diagnosi di tumore cerebrale allo scopo di ridurre il rischio di recidiva.

La chemioterapia adjuvante nei gliomi

Il farmaco più comunemente utilizzato come trattamento adjuvante nei gliomi cerebrali è la temozolomide. Temozolomide è un farmaco (alchilante) disponibile in commercio solo in formulazione orale. Gli effetti collaterali più frequenti sono: nausea, vomito, riduzione dei globuli bianchi e delle piastrine, tossicità epatica, cefalea, spossatezza, stitichezza, anoressia, rash cutanei, diarrea, stomatiti, alopecia, e disturbi neurologici. A seconda del tipo di tumore, il trattamento chemioterapico può essere fatto insieme alla radioterapia e nel periodo successivo oppure solo successivamente alla radioterapia.

Trattamento concomitante e adjuvante con temozolomide

Il trattamento di associazione radio chemioterapico adjuvante è utilizzato nei pazienti affetti da glioblastoma con età inferiore ai 70 anni e prevede due fasi.

PRIMA FASE: detta concomitante. Prevede l'assunzione orale della chemioterapia con temozolomide per tutta la durata della radioterapia. Si consiglia l'esecuzione di esami ematici di controllo settimanali per tutta la durata della radioterapia e nel mese successivo. È necessario mantenere stretti controlli con il medico per tutto il periodo. Durante la fase concomitante ci può essere una diminuzione di una specifica componente dei globuli bianchi detta linfociti, che espone al rischio di infezioni polmonari. Durante questa fase è pertanto consigliata l'assunzione di un antibiotico (Bactrim) a scopo preventivo.

SECONDA FASE: dopo circa 4 settimane dal termine del trattamento concomitante è prevista la seconda fase del trattamento, detta adjuvante (o di mantenimento). Il trattamento adjuvante consiste in cicli di terapia di 5 giorni consecutivi da eseguire a domicilio, seguiti da circa 23 giorni di interruzione.

Chemioterapia dei gliomi in recidiva o progressione

Quando il tumore non risponde alla chemioterapia in corso (tumore in progressione) o si ripresenta a distanza di tempo dall'interruzione della chemioterapia (recidiva) possono essere eseguiti ulteriori trattamenti chemioterapici. A seconda del tipo istologico, delle caratteristiche cliniche del paziente, e dei trattamenti eseguiti possono essere proposti vari trattamenti di seguito elencati.

- **Fotemustina:** il trattamento consiste di una fase iniziale di induzione in cui il farmaco viene somministrato una volta alla settimana per 3 settimane, seguito a distanza di 5 settimane da una fase di mantenimento in cui il farmaco viene somministrato una volta ogni 3 settimane.
Effetti indesiderati: gli effetti collaterali più frequenti sono stanchezza, stipsi, nausea ed abbassamento dei globuli bianchi e delle piastrine e alterazioni degli enzimi epatici (transaminasi).

- **Schema PCV:** il trattamento consiste nella somministrazione sequenziale di tre farmaci (CCNU, procarbazine e vincristina). La somministrazione va ripetuta ogni 6 settimane.
Effetti indesiderati: i più frequenti sono stanchezza, stipsi, nausea, reazioni allergiche della pelle, formicolii alle dita di mani e piedi, alterazioni solitamente asintomatiche del valore degli enzimi epatici (transaminasi), diminuzione del numero dei globuli bianchi e delle piastrine. I pazienti devono eseguire a domicilio degli esami ematochimici di controllo per monitorare tali valori.

- **CCNU:** il farmaco viene solitamente somministrato per 1 giorno ogni 6-8 settimane.
Effetti indesiderati: stanchezza, stipsi, nausea, alterazioni polmonari misurabili tramite l'ausilio della spirometria, alterazioni solitamente asintomatiche del valore degli enzimi epatici (transaminasi), diminuzione dei globuli bianchi e delle piastrine. Tali valori devono essere monitorati attraverso periodici esami ematochimici.

- **Carboplatino-etoposide:** il trattamento consiste in tre giorni consecutivi di terapie endovenose, ripetuti ogni 3-4 settimane.
Effetti indesiderati: gli effetti collaterali più frequenti sono stanchezza, stipsi, nausea ed abbassamento dei globuli bianchi e delle piastrine e alterazioni degli enzimi epatici (transaminasi), alopecia (perdita di capelli).

La chemioterapia del medulloblastoma

- **Schema DEC:** tale tipo di terapia viene solitamente utilizzata nel trattamento del medulloblastoma e consiste nella somministrazione sequenziale per 4 giorni di tre farmaci (cisplatino, etoposide e ciclofosfamide). Il trattamento va ripetuto ogni 4 settimane.

Effetti indesiderati: stanchezza, stipsi, nausea, formicolii alle dita di mani e piedi, alterazioni dell'udito e dell'equilibrio, insufficienza renale, abbassamento del valore dei globuli bianchi e delle piastrine da tenere sotto controllo con periodici esami del sangue.

Terapia con farmaci a bersaglio molecolare

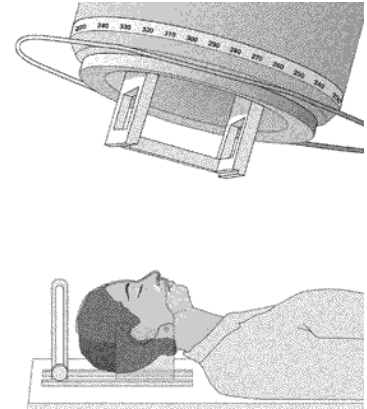
La possibilità di migliorare la prognosi di questi tumori è legata alla ricerca clinica e all'uso di strategie innovative. Nuovi e promettenti farmaci sono in fase di sperimentazione nei pazienti con tumori cerebrali. Molto studiati negli ultimi anni sono i cosiddetti farmaci antiangiogenetici che agiscono bloccando la formazione dei vasi sanguigni, togliendo quindi l'ossigeno al tumore. In particolare **Bevacizumab** ha dimostrato efficacia negli studi clinici coinvolgenti pazienti con glioblastoma in recidiva o progressione. Ulteriori studi clinici di conferma sono in corso.

Gli studi clinici

I ricercatori stanno cercando trattamenti più efficaci e con meno effetti collaterali. Quando la ricerca di laboratorio (pre-clinica) dimostra che un nuovo farmaco o metodo è promettente, il medico lo utilizza nei pazienti all'interno di studi clinici. Uno studio clinico è un programma di ricerca pianificato e controllato che ha lo scopo di valutare l'efficacia e la tollerabilità di un farmaco e/o della combinazione di più trattamenti. I dati derivati dalla sperimentazione clinica, se favorevoli, permettono di portare il nuovo farmaco alla commercializzazione. Tutte le terapie entrate nell'uso comune sono il risultato di uno studio clinico. I pazienti che prendono parte a studi clinici forniscono un importante contributo alla scienza medica e possono avere la prima possibilità di beneficiare di trattamenti migliori. Solitamente a questi studi, che devono essere previamente sottoposti ad un comitato etico e scientifico che ne valuti la validità e correttezza scientifica e quella etica, partecipano ospedali diversi di tutto il paese (se gli studi sono nazionali) e di tutto il mondo (studi europei e mondiali). Prima che un paziente possa partecipare a tali studi deve dare il proprio consenso informato e cioè deve essere informato in cosa consiste lo studio, perché viene eseguito, perché proprio lui sia stato invitato a parteciparvi e come dovrà farne parte. In qualunque fase dello studio, anche se il paziente ha accettato inizialmente di prendervi parte, egli potrà ritirarsi senza peraltro che questo influenzi l'atteggiamento del medico nei suoi confronti. Se un paziente rifiuta di partecipare allo studio verrà comunque trattato con il miglior trattamento al momento disponibile.

Radioterapia

Consiste nell'utilizzo di radiazioni ionizzanti ad alta energia che hanno il potere di danneggiare le cellule tumorali e di bloccarne la crescita. Vengono spesso utilizzate per distruggere il tessuto tumorale che non può essere asportato chirurgicamente o per uccidere cellule residue dopo la chirurgia. Per alcuni tipi di tumore il trattamento radiante può essere il solo trattamento che viene eseguito. In alcune patologie può essere previsto l'utilizzo di chemioterapia concomitante alla radioterapia per sfruttare l'azione radiosensibilizzante di alcuni farmaci.



Al giorno d'oggi per i tumori cerebrali viene quasi esclusivamente utilizzata la radioterapia a fasci esterni, per lo più con fotoni. Si parla comunemente di **radioterapia conformazionale**. Prima di iniziare il trattamento radioterapico il paziente effettuerà una TAC o altro esame radiologico di "centratura". Con tale termine si intende un esame eseguito per studiare, attraverso complessi sistemi computerizzati, il piano di trattamento personalizzato per il paziente al fine di somministrare la dose adeguata nell'area di insorgenza del tumore e nel tessuto adiacente e, contemporaneamente, di minimizzare i tessuti sani circostanti. A questo scopo si utilizzano anche gli esami radiologici, ad esempio gli esami RM, eseguiti precedentemente dal paziente. Prima dell'esame di centratura viene confezionata una maschera di materiale plastico trasparente, detta stampo o conchiglia, costruita su misura per il paziente, che ha il fine di riposizionare il paziente nelle stesse condizioni della tac di centratura e di tenere ferma nella stessa posizione la testa durante ogni singola seduta di trattamento. Generalmente una seduta dura pochi minuti; viene somministrata per cinque giorni la settimana, di regola dal lunedì al venerdì, per un periodo che può andare da 2 a 6 settimane. La durata complessiva del trattamento dipende dal tipo e dalle dimensioni del tumore e dall'età del paziente.

La radioterapia ad intensità modulata (**IMRT**) e la radioterapia volumetrica ad arco modulata (**VMAT**) sono tecniche di recente introduzione che permettono rispetto alla radioterapia una migliore conformazione di dose al bersaglio e una riduzione della dose ai tessuti sani.

In alcuni centri è possibile l'utilizzo di protoni, in considerazione di alcune caratteristiche peculiari proprie di questo tipo di radiazioni. Specialmente per la radioterapia con protoni i dati scientifici disponibili sono molto limitati.

In alcuni casi selezionati può essere proposta la **Radioterapia stereotassica**: si tratta di una tecnica particolare in cui si utilizzano multipli fasci di radiazioni convergenti su una lesione in poche frazioni o in una singola seduta (in quest'ultimo caso si parla di **radiochirurgia**). Questo tipo di trattamento può essere realizzato con una macchina con cui si eseguono anche altri tipi di radioterapia, ovvero con un acceleratore lineare, oppure con macchina dedicata, ovvero con Gammaknife o Cyberknife. Le caratteristiche peculiari del trattamento sono caratterizzate dalla somministrazione di dosi elevate con alto gradiente (ovvero con rapida caduta di dose alla periferia del bersaglio) al fine di minimizzare la dose ai tessuti circostanti. Il sistema di immobilizzazione in questo caso può essere una semplice maschera o, più spesso, può richiedere, per maggior accuratezza, l'impiego di ulteriori dispositivi, quali, ad esempio, un'impronta dentaria o il posizionamento di viti intracraniche in anestesia locale.

Possibili effetti indesiderati

La maggior parte degli effetti collaterali della radioterapia scompare subito dopo la fine del trattamento. Tuttavia alcuni di essi possono presentarsi o persistere a lungo anche dopo che il trattamento è terminato. Tali sintomi possono durare anche parecchie settimane e in genere scompaiono spontaneamente; tuttavia, se si presentano, è bene avvisare il medico perché venga valutata la necessità di trattamento e venga esclusa una ripresa di malattia. Alcuni degli effetti collaterali possono essere permanenti.

STANCHEZZA: lo stato di debolezza può dipendere dalla cura, dalla malattia stessa o da stato di depressione. Esso può essere associato anche a sonnolenza e perdita dell'appetito.

NAUSEA E VOMITO: alcuni pazienti possono avvertire nausea e/o vomito nei giorni del trattamento. Questi sintomi dipendono dalle dosi di radiazioni somministrate e dalla sede e dal volume irradiato ma sono legati anche alla reattività individuale ed a fattori psicologici.

CADUTA DEI CAPELLI e REAZIONI CUTANEE: il fenomeno della perdita dei capelli è piuttosto frequente e può essere permanente. Quando ricrescono, i capelli possono risultare più soffici e di colore leggermente diverso. Comuni sono anche le reazioni cutanee nell'area trattata (capo e orecchie): arrossamento, prurito o modificazioni del colore della pelle. In queste zone il paziente avvertirà le stesse sensazioni prodotte da una scottatura solare.

SINTOMI NEUROLOGICI: la radioterapia provoca infiammazione nei tessuti irradiati e di conseguenza possono comparire sintomi neurologici dipendenti dalla sede cerebrale della lesione. Per tale motivo può essere necessario somministrare dei farmaci in grado di contrastare l'edema encefalico.

Per volumi da irradiare in prossimità di aree critiche si possono avere sintomi neurologici importanti che possono essere permanenti. Ad esempio per lesioni contigue alle vie ottiche o alle strutture dell'orecchio si possono avere conseguenze sulla capacità visiva o sulla capacità uditiva. Per lesioni vicine alla ghiandola ipofisaria si possono avere delle conseguenze sulla capacità di produrre ormoni di varia natura e dunque il paziente andrà seguito da uno specialista endocrinologico.

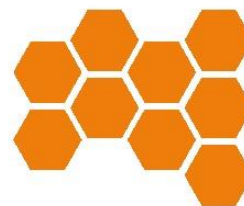
Molto raramente si possono avere come conseguenza della radioterapia complicanze gravi con alterazioni della vascolarizzazione dell'area irradiata con mancato apporto di sangue o, viceversa, eventi emorragici. In questo caso il medico potrebbe consigliare interventi terapeutici farmacologici o chirurgici nel tentativo di alleviare i disturbi.

CATARATTA: il cristallino, ovvero la lente dell'occhio, è una struttura molto radiosensibile. Per tale motivo, anche per dosi molto basse, il rischio di andare incontro a cataratta, correggibile con intervento chirurgico, può essere aumentato rispetto a soggetti di analoga fascia di età.

Follow up

Il periodo successivo ai trattamenti viene definito follow up. Questo prevede l'esecuzione periodica di visite mediche ed esami neuro radiologici di controllo (TAC o RMN). Può essere in taluni casi richiesta l'esecuzione di esami di laboratorio. Le visite di controllo sono utili anche per la valutazione delle funzioni neurocognitive, endocrine e della qualità di vita dei pazienti dopo le cure.

La cadenza delle visite di controllo e la tipologia di esami richiesti varia a seconda della diagnosi, delle situazione clinica del paziente e del tipo di trattamenti eseguiti.



Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
I piano

Telefono: +39 02 26 68 33 35

Email: fondazioneaiom@fondazioneaiom.it



Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
IV piano

Telefono: +39 02 70 63 02 79

Fax: +39 02 23 60 018

Email: aiom.segretario@aiom.it

