Foglio informativo
a cura della Società Italiana di Neurochirurgia e di American Association of Neurological Surgeons

Neoplasie Cerebrali

Tipi di neoplasie cerebrali

Un tumore al cervello, anche definito tumore intracranico, è una massa anormale di tessuto in cui le cellule crescono e si moltiplicano in maniera non controllata sfuggendo ai meccanismi che controllano le cellule normali. Più di 150 diversi tumori cerebrali sono stati documentati, ma i due principali gruppi di tumori cerebrali sono definiti tumori primitivi e metastatici.

I tumori cerebrali primitivi includono tumori che provengono dai tessuti che costituiscono il cervello o dai tessuti che lo circondano. I tumori primitivi sono classificati come gliali (composti da cellule gliali) o non gliali (sviluppati su o nelle strutture del cervello, inclusi i nervi, i vasi sanguigni e le ghiandole) e benigni o maligni.

I tumori cerebrali metastatici comprendono tumori che si manifestano in altre parti del corpo (come le mammelle o i polmoni) e migrano al cervello, solitamente attraverso il flusso sanguigno. I tumori metastatici sono maligni.

I tumori cerebrali metastatici colpiscono quasi un paziente su quattro con cancro o circa 150.000 persone all'anno. Fino al 40% delle persone con cancro del polmone svilupperà tumori cerebrali metastatici. In passato, la prognosi dei pazienti con diagnosi di questi tumori era molto povera, con tassi di sopravvivenza generalmente di poche settimane. Strumenti diagnostici più sofisticati, oltre a innovativi approcci chirurgici e di radioterapia, hanno contribuito a far aumentare i tassi di sopravvivenza negli anni e consentito una migliore qualità della vita per i pazienti dopo la diagnosi.

Tipi di tumori cerebrali benigni

- I **cordomi** sono tumori benigni, a crescita lenta, prevalenti nelle persone di età compresa tra 50 e 60 anni. Le loro sedi più comuni sono la base del cranio e la porzione inferiore della colonna vertebrale. Sebbene questi tumori siano benigni, possono invadere l'osso adiacente e esercitare pressione sul tessuto nervoso vicino. Questi sono tumori rari, e costituiscono solo lo 0,2% di tutti i tumori cerebrali primari.
- I **craniofaringiomi** in genere sono benigni, ma sono tumori difficili da rimuovere a causa della loro posizione vicino a strutture critiche profonde nel cervello. Di solito derivano da una porzione della ghiandola ipofisaria (la struttura che regola molti ormoni nel corpo), quindi quasi tutti i pazienti richiederanno una terapia ormonale sostitutiva.
- I **gangliocitomi**, i gangliomi e i gangliogliomi anaplastici sono tumori rari che includono cellule nervose neoplastiche che sono relativamente ben differenziate. Si presentano principalmente nei giovani adulti.
- I tumori **del glomo giugulare** sono più frequenti e generalmente si trovano appena sotto la base del cranio, nella parte superiore della vena giugulare. Sono la forma più comune di tumore del glomo. Tuttavia, i tumori del glomo, in generale, contribuiscono solo allo 0,6 per cento delle neoplasie della testa e del collo.
- I **meningiomi** sono i tumori benigni intracranici più comuni, comprendono il 10-15% di tutte le neoplasie cerebrali, sebbene una percentuale molto piccola sia maligna. Questi tumori hanno origine dalle meningi, le strutture simili a membrane che circondano il cervello e il midollo spinale.
- I **pineocitomi** sono generalmente lesioni benigne che derivano dalle cellule pineali, che si presentano prevalentemente negli adulti. Sono molto spesso ben definiti, non invasivi, omogenei e a crescita lenta.
- Gli **adenomi ipofisari** sono i tumori intracranici più comuni dopo gliomi, meningiomi e schwannomi. La grande maggioranza degli adenomi ipofisari è benigna e a crescita abbastanza lenta. Anche i tumori ipofisari maligni si diffondono raramente in altre parti del corpo. Gli adenomi sono di gran lunga la malattia più comune che colpisce l'ipofisi. Di solito colpiscono persone di 30 o 40 anni, anche se sono diagnosticate anche nei bambini. La maggior parte di questi tumori può essere trattata con successo.
- Gli **Schwannomi** o **Neurinomi** sono tumori cerebrali benigni comuni negli adulti. Si presentano lungo i nervi, composti da cellule che normalmente forniscono "l'isolamento elettrico" per le cellule nervose. Gli Schwannomi spesso dislocano il nervo invece di invaderlo. I neurinomi acustici sono lo schwannoma più comune, derivante dall'ottavo nervo cranico, o nervo vestibolo-cocleare. Sebbene questi tumori siano benigni, possono causare gravi complicazioni e persino la morte se crescono ed esercitano una pressione sui nervi e infine sul cervello. Altre localizzazioni includono la colonna vertebrale e, più raramente, i nervi che vanno agli arti.

Tipi di tumori cerebrali maligni

I gliomi sono il tipo prevalente di tumore al cervello negli adulti, rappresentando il 78% dei tumori cerebrali maligni. Derivano dalle cellule di supporto del cervello, chiamate glia. Queste cellule sono suddivise in astrociti, cellule ependimali e cellule oligodendrogliali. I tumori gliali comprendono i seguenti tipi:

- Gli **astrocitomi** sono i gliomi più comuni, e rappresentano circa la metà di tutti i tumori primitivi del cervello e del midollo spinale. Gli astrocitomi si sviluppano da cellule gliali a forma di stella chiamate astrociti, che rappresentano parte del tessuto di supporto del cervello. Possono presentarsi in molte parti dell'encefalo, ma più comunemente nel cervello. Le persone di tutte le età possono sviluppare astrocitomi, ma sono più frequenti negli adulti, in particolare gli uomini di mezza età. Gli astrocitomi nella base del cervello sono più diffusi nei bambini o nei giovani e rappresentano la maggior parte dei tumori

cerebrali dei bambini. Nei bambini, la maggior parte di questi tumori è considerata di basso grado, mentre negli adulti la maggior parte è di alto grado.

- Gli **ependimomi** derivano da una trasformazione neoplastica delle cellule ependimali che rivestono il sistema ventricolare e rappresentano il 2-3% di tutti i tumori cerebrali. La maggior parte sono ben definiti, ma alcuni non lo sono.
- **Glioblastoma multiforme** (GBM) è il tipo più invasivo di tumore gliale. Questi tumori tendono a crescere rapidamente e hanno una prognosi sfavorevole. Possono essere composti da diversi tipi di cellule, come gli astrociti e gli oligodendrociti. Il GBM è più comune nelle persone di età compresa tra i 50 ei 70 anni e sono più diffusi negli uomini rispetto alle donne.
- I **medulloblastomi** di solito insorgono nel cervelletto, più frequentemente nei bambini. Sono tumori di alto grado, ma di solito rispondono alle radiazioni e alla chemioterapia.
- Gli **oligodendrogliomi** sono tumori che derivano dalle cellule che producono la mielina, che costituisce la membrana che serve per l'isolamento dei circuiti del cervello.

Altri tipi di tumori cerebrali

- Gli **emangioblastomi** sono tumori a crescita lenta, localizzati comunemente nel cervelletto. Hanno origine dai vasi sanguigni, possono essere di grandi dimensioni e spesso sono accompagnati da una cisti. Questi tumori sono più comuni nelle persone di età compresa tra 40 e 60 anni e sono più frequenti negli uomini rispetto alle donne.
- I **tumori rabdoidi** sono tumori rari e altamente aggressivi che tendono a diffondersi in tutto il sistema nervoso centrale. Spesso appaiono in più siti nel corpo, specialmente nei reni. Sono più diffusi nei bambini piccoli, ma possono anche verificarsi negli adulti.

Tumori cerebrali pediatrici

I tumori cerebrali nei bambini di solito provengono da diversi tessuti rispetto a quelli che colpiscono gli adulti. I trattamenti che sono abbastanza ben tollerati dal cervello adulto (come la radioterapia) possono limitare il normale sviluppo del cervello di un bambino, specialmente nei bambini di età inferiore ai cinque anni.

Secondo la Pediatric Brain Tumor Foundation, circa 4200 bambini sono stati diagnosticati con un tumore al cervello negli Stati Uniti. Il 72% dei bambini con diagnosi di tumore al cervello ha meno di 15 anni. La maggior parte di questi tumori cerebrali cresce nella fossa posteriore del cervello. I bambini spesso presentano idrocefalo (accumulo di liquido nel cervello).

Alcuni tipi di tumori cerebrali sono più comuni nei bambini che negli adulti.
I tipi più comuni di tumori pediatrici sono: i

- medulloblastomi
- astrocitomi di basso grado (pilocitico)
- ependimomi,
- craniofaringiomi
- gliomi del tronco cerebrale.

Gradi dei tumori cerebrali secondo la World Health Organization (WHO)

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha sviluppato un sistema di classificazione per indicare la malignità o la benignità di un tumore in base alle sue caratteristiche istologiche al microscopio.

Grado WHO		Caratteristiche	Tumore
Basso grado	**Grado I**	• Meno maligni (benigni) • Possibilmente curabili con la sola chirurgia • Non infiltranti • Sopravvivenza a lungo termine • Lenta crescita	• **Astrocitoma pilocitico** • **Craniofaringioma** • **Gangliocitoma** • **Ganglioglioma**
	Grado II	• Relativamente a lenta crescita • Piuttosto infiltranti • Possono recidivare come tumori di più alto grado	• **Astrocitoma "diffuso"** • **Pineocitoma** • **Oligodendroglioma**
Alto grado	**Grado III**	• Maligno • Infiltrante • Frequentemnete recidivano come tumori di più alto gardo	• **Astrocitoma anaplastico** • **Ependimoma anaplastico** • **Oligodendroglioma anaplastico**
	Grado IV	• I più maligni • Rapida crescita, aggressivi • Ampiamente infiltranti • Rapida recidiva • Tendono alla necrosi	• **Glioblastoma multiforme (GBM)** • **Pineoblastoma** • **Medulloblastoma** • **Ependimoblastoma**

Incidenza negli adulti

Il National Cancer Institute stima che nel 2012 è stato diagnosticato un tumore del cervello o del sistema nervoso a 22.910 adulti (12.630 uomini e 10.280 donne). Si stima inoltre che nel 2012, 13.700 di queste diagnosi porteranno a morte.

Tra il 2005 e il 2009, l'età media dei pazienti deceduti per cancro del cervello e altre aree del sistema nervoso era di 64 anni.

Cause del tumore al cervello

Si pensa che i tumori cerebrali sorgano quando determinati geni sui cromosomi di una cellula sono danneggiati e non funzionano più correttamente. Questi geni normalmente regolano la velocità con cui la cellula si divide e riparano i geni che correggono i difetti di altri geni, così come i geni che dovrebbero indurre la cellula a autodistruggersi se il danno è irreparabile. In alcuni casi, un individuo può nascere con difetti parziali in uno o più di questi geni. I fattori ambientali possono quindi portare a ulteriori danni. In altri casi, la lesione provocata dall'ambiente ai geni è l'unica causa. Non è noto il motivo per cui alcune persone in un "ambiente" sviluppano tumori cerebrali, mentre altri no.

Una volta che una cellula si sta dividendo rapidamente e i meccanismi interni per controllarne la crescita sono danneggiati, la cellula può infine trasformarsi in un tumore. Un'altra linea di difesa potrebbe essere il sistema immunitario dell'organismo, che individuando in modo ottimale la cellula anormala ne provocherebbe la morte. I tumori possono produrre sostanze che bloccano il sistema immunitario dal riconoscere le anomalie delle cellule tumorali e alla fine sopraffare tutti i deterrenti interni ed esterni alla sua crescita.

Un tumore in rapida crescita può aver bisogno di più ossigeno e sostanze nutritive di quello che può essere fornito dal flusso sanguigno locale destinato ai tessuti normali. I tumori possono produrre sostanze chiamate fattori di angiogenesi che promuovono la crescita dei vasi sanguigni. I nuovi vasi che crescono aumentano l'apporto di nutrienti al tumore e, alla fine, il tumore diventa dipendente da questi nuovi vasi. La ricerca è in corso in questo settore, ma è necessaria una ricerca più ampia per tradurre queste conoscenze in potenziali terapie.

Sintomi

I sintomi variano a seconda della localizzazione del tumore nel cervello, ma alcuni sono comuni a molti tipi di tumori cerebrali:

- Mal di testa che può essere più grave al mattino o risvegliare il paziente durante la notte
- Crisi epilettiche o convulsioni
- Difficoltà a pensare, parlare o articolare la parola
- Cambiamenti di personalità
- Debolezza o paralisi in una parte o in un lato del corpo
- Perdita di equilibrio o vertigini
- Disturbi visivi
- Disturbi uditivi
- Intorpidimento facciale o formicolio
- Nausea o vomito, difficoltà alla deglutizione
- Confusione e disorientamento

Diagnosi

Sofisticate tecniche di imaging possono individuare i tumori cerebrali. Gli strumenti diagnostici comprendono la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RMN). Altre sequenze di risonanza magnetica possono aiutare il chirurgo a pianificare la resezione del tumore in base alla posizione delle normali vie nervose del cervello. Anche la RM intraoperatoria viene utilizzata durante l'intervento chirurgico per guidare le biopsie tissutali e la rimozione del tumore. La spettroscopia a risonanza magnetica (MRS) viene utilizzata per esaminare il profilo chimico del tumore e determinare la natura delle lesioni osservate sulla risonanza magnetica. La tomografia ad emissione di positroni (PET scan) può aiutare a rilevare i tumori cerebrali recidivi.

A volte l'unico modo per fare una diagnosi definitiva di un tumore al cervello è attraverso una biopsia. Il neurochirurgo esegue la biopsia e il patologo esegue la diagnosi finale, determinando se il tumore appare benigno o maligno e valutandone il grado WHO.

Terapia dei tumori cerebrali.

I tumori cerebrali (sia primitivi che metastatici, benigni o maligni) di solito sono trattati con chirurgia, radioterapia e / o chemioterapia da soli o in varie combinazioni. Se è vero che la radioterapia e la chemioterapia sono utilizzate più spesso per tumori maligni, residui o recidivi, le decisioni su quale trattamento utilizzare vengono prese caso per caso e dipendono da una serie di fattori. Esistono rischi ed effetti collaterali associati a ciascun tipo di terapia.

Chirurgia

È generalmente accettato che la rimozione chirurgica completa o quasi completa di un tumore cerebrale comporti un beneficio per il paziente. La sfida del neurochirurgo consiste nel rimuovere il più possibile il tumore, senza danneggiare il tessuto cerebrale importante per la funzione neurologica del paziente (come la capacità di parlare, camminare, ecc.). Tradizionalmente, i neurochirurghi aprono il cranio attraverso una **craniotomia** per assicurarsi che possano accedere al tumore e rimuovere il più possibile. Un drenaggio (EVD) può essere lasciato nelle cavità del liquido cefalorachidiano al momento dell'intervento per drenare il normale liquido cerebrale mentre il cervello si riprende dall'intervento.

Un'altra procedura che viene comunemente eseguita, a volte prima della craniotomia, è chiamata **biopsia stereotassica**. Questa operazione più breve consente ai medici di ottenere tessuto per fare una diagnosi accurata. Di solito, un casco è attaccato alla testa del paziente, si ottiene una scansione, e quindi il paziente viene portato nella sala operatoria, dove viene praticato un piccolo foro nel cranio per consentire l'accesso all'area patologica. In base alla posizione della lesione, alcuni ospedali potrebbero eseguire la stessa procedura senza l'uso di un casco. Un piccolo campione è ottenuto per l'esame al microscopio.

Nei primi anni '90 sono stati introdotti dispositivi computerizzati chiamati sistemi di navigazione chirurgica. Questi sistemi hanno aiutato il neurochirurgo a localizzare i tumori. Questa informazione riduce i rischi e migliora l'estensione della rimozione del tumore. In molti casi, i sistemi di **navigazione chirurgica** hanno permesso di

asportare tumori precedentemente inoperabili con rischi accettabili. Alcuni di questi sistemi possono anche essere utilizzati per le biopsie senza dover attaccare un casco al cranio. Una limitazione di questi sistemi è che utilizzano una scansione (TC o RM) ottenuta prima dell'intervento chirurgico per guidare il neurochirurgo. Pertanto, non possono prevedere gli spostamenti del cervello che si verificano durante l'intervento. Alcuni ricercatori stanno sviluppando tecniche che usano gli ultrasuoni o utilizzano risonanze magnetiche intraoperatorie per aiutare ad aggiornare i dati del sistema di navigazione durante l'intervento.

La **mappatura intraoperatoria del linguaggio** è considerata da alcuni come una tecnica di importanza critica per i pazienti con tumori che influiscono sulla funzione linguistica, come i gliomi estesi, nell'emisfero dominante. Questa procedura comporta l'intervento su un paziente sveglio e la mappatura dell'anatomia della funzione linguistica durante l'operazione. Il medico decide quindi quali parti del tumore siano sicure da resecare. Recenti studi hanno determinato che la mappatura corticale del linguaggio può essere utilizzata come tecnica sicura ed efficace per ottimizzare la resezione del glioma preservando i siti essenziali per il linguaggio

Lo **shunt ventricolo-peritoneale** può essere richiesto per alcuni pazienti con tumori cerebrali. Tutti noi abbiamo il liquido cerebrospinale (CSF) che circola continuamente all'interno del cervello e della colonna vertebrale. Se questo flusso si blocca, le cavità che contengono il fluido (i ventricoli) possono ingrandirsi, creando una maggiore pressione all'interno della testa, causando una condizione chiamata idrocefalo. Se non trattato, l'idrocefalo può causare danni cerebrali e persino la morte. Il neurochirurgo può decidere di utilizzare uno shunt per deviare il liquido spinale lontano dal cervello e, quindi, ridurre la pressione. La cavità corporea nella quale il CSF viene deviato di solito è la cavità peritoneale (l'area che circonda gli organi addominali). Lo shunt di solito è permanente. Se si blocca, i sintomi sono simili a quelli della condizione originale di idrocefalo e possono includere tra gli altri mal di testa, vomito, problemi visivi e / o confusione o letargia. Un altro metodo che può essere usato per controllare l'ostruzione delle vie del fluido cerebrale è chiamato Terzo- Ventricolostomia endoscopica. Ciò aiuta il fluido cerebrale a deviare attorno all'ostruzione senza la necessità di uno shunt.

Radioterapia

La radioterapia utilizza raggi X ad alta energia per uccidere le cellule tumorali e le cellule cerebrali anormali e per ridurre il volume dei tumori. La radioterapia può essere un'opzione se il tumore non può essere trattato efficacemente attraverso la chirurgia.

La **radioterapia standard** a fasci esterni utilizza un numero variabile di fasci di radiazione per creare una copertura conformazionale del tumore limitando la dose alle strutture normali circostanti. Il rischio di lesioni da radiazioni a lungo termine con i moderni metodi di somministrazione è molto basso. Le più recenti tecniche di somministrazione oltre alla radioterapia conformazionale tridimensionale (3DCRT) includono anche la radioterapia ad intensità modulata (IMRT).
Il trattamento con **fasci di protoni** utilizza uno specifico tipo di radiazione in cui i protoni, una forma di radioattività, sono diretti specificamente al tumore. Il vantaggio è che i tessuti che circondano il tumore subiscono meno danni.
La **radiochirurgia stereotassica** (come Gamma Knife, Novalis e Cyberknife) è una tecnica che focalizza la radiazione con molti fasci diversi sul tessuto bersaglio. Questo trattamento tende a recare meno danni ai tessuti adiacenti al tumore. Attualmente non ci sono dati che suggeriscano che un sistema di radioterapia sia superiore a un altro in termini di esito clinico e ognuno di essi ha i suoi vantaggi e svantaggi.

Chemioterapia

La chemioterapia è generalmente considerata efficace per specifici tumori pediatrici, linfomi e alcuni oligodendrogliomi. Sebbene sia stato dimostrato che la chemioterapia possa migliorare la sopravvivenza globale nei pazienti con tumori cerebrali primitivi più maligni, questo avviene solo in circa il 20% dei, ed i medici non possono predire facilmente quali pazienti trarranno beneficio prima del trattamento. Pr questo, alcuni medici scelgono di non usare la chemioterapia a causa dei potenziali effetti collaterali (fibrosi polmonare, soppressione del sistema immunitario, nausea, ecc.).

La chemioterapia agisce causando un danno cellulare che è meglio riparato dal tessuto normale rispetto al tessuto tumorale. La resistenza alla chemioterapia potrebbe comportare la sopravvivenza del tessuto tumorale che non risponde al farmaco o perché il farmaco è incapace di passare dal flusso sanguigno al cervello. Esiste una barriera speciale tra il flusso sanguigno e il tessuto cerebrale chiamato barriera emato-encefalica. Alcuni ricercatori hanno cercato di migliorare l'effetto della chemioterapia interrompendo questa barriera o iniettando il farmaco nel tumore o nel cervello. L'obiettivo di altri tipi di farmaci non è quello di uccidere le cellule tumorali ma, piuttosto, bloccare l'ulteriore crescita del tumore. In alcuni casi, i modificatori della crescita (come il Tamoxifene per il trattamento del tumore al seno) sono stati usati per cercare di fermare la crescita di tumori resistenti ad altri trattamenti.

Nel 1996, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha approvato l'uso di wafer impregnati da chemioterapici, che possono essere applicati dal neurochirurgo al momento dell'intervento. I wafer secernono lentamente il farmaco nel tumore e il paziente riceve la chemioterapia senza gli effetti collaterali sistemici del trattamento.

Visualase

L'ablazione termica laser è una tecnica recente che alcuni centri utilizzano per trattare tumori più piccoli, in particolare in aree che possono essere più difficili da raggiungere usando le più convenzionali procedure di chirurgia a cielo aperto. Questa tecnica comporta l'inserimento di un sottile catetere all'interno della lesione, possibilmente come parte conclusiva di una biopsia, utilizzando il laser per ablare termicamente la lesione. Questa tecnica è utilizzata solo recentemente nel trattamento del tumore al cervello, pertanto l'efficacia a lungo termine non è ancora nota.

Terapie sperimentali

Attualmente sono in fase di studio molte nuove terapie, specialmente sui tumori per i quali la prognosi è generalmente povera con le terapie convenzionali esistenti. Non è noto se queste terapie saranno efficaci. Tali terapie sono somministrate secondo un protocollo e

comprendono varie forme di immunoterapia, terapia che utilizza tossine mirate, terapia anti-angiogenesi, terapia genica e terapie che agiscono sulla differenziazione cellulare. Combinazioni di trattamenti possono anche essere in grado di migliorare le aspettative dei pazienti, riducendo al contempo gli effetti collaterali negativi.

La SINch e AANS non sponsorizzano trattamenti, procedure, prodotti o professionisti citati in questa scheda. Queste informazioni hanno solo fine illustrativo e non hanno valore di linee guida, non sono vincolanti per il medico, né possono sostituire in alcun caso il parere di un medico. Sono intese unicamente come informazione per i pazienti. Chiunque desideri consigli o assistenza neurochirurgica specifica si deve rivolgere ad uno specialista del settore.

Tradotto per la **Società Italiana di Neurochirurgia** in accordo con l'**American Association of Neurological Surgeons** dal sito https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments a cura della Sezione di **Neuro-Oncologia** della SINch