

CAPITOLO 1

NEOPLASIE: DAL DISEQUILIBRIO FISICO AL TRAUMA PSICOLOGICO

1.1 Definizione delle neoplasie

Il termine “*neoplasia*” deriva dal greco νέος, nèos, «nuovo», e πλάσις, plásis, «formazione» o, dal latino “tumor”, con il quale si indica un rigonfiamento¹. Nel corso del tempo, sono stati diversi gli approcci che hanno cercato di determinare in che modo una neoplasia potesse essere definita. In ottemperanza alle ricerche condotte negli anni, si è giunti a ritenere che essa indichi una genesi incontrollata di cellule anomale, le quali subiscono una mutazione del DNA ed un’alterazione nello svolgimento di attività funzionali all’organismo². Generalmente, le cellule, si riproducono per assolvere compiti ben precisi, come lo sviluppo o la sostituzione di cellule morte o danneggiate. Tali procedimenti sono, in condizioni di normalità, controllate da processi biochimici delicati e sofisticati, che permettono alle cellule di risolvere determinate anomalie e di attivare meccanismi di difesa: ad esempio, nel caso in cui una cellula non assolva alla propria funzione, soggiace ad un processo di morte programmata, definito apoptosi³. Nel caso di cellule cancerose, invece, i processi biochimici di regolazione, prima citati, non avvengono, eliminando qualsiasi meccanismo di difesa e di controllo delle cellule.⁴

¹ Wikipedia

² Ihy-ihealthy.com

³ I.Randi, Cancro, in Mypersonaltrainer.it, ultima modifica 01/04/2020

⁴ David Sadava, David M. Hillis, H. Craig Heller, May R. Berenbaum, La nuova biologia blu. Il corpo umano PLUS, Zanichelli 2016



È bene evidenziare come responsabile della comparsa del tumore, non sia solo il deterioramento di un unico processo di regolazione, ma vi è la cumolazione di diverse e molteplici alterazioni genetiche. In particolare, tali alterazioni portano ad un'espressione errata dei geni detti “**proto-oncogeni**”⁵. I geni proto-oncogeni hanno un ruolo preponderante nella regolazione delle attività cellulari; quando essi sono sottoposti molteplici modificazioni è possibile che si trasformino in “**geni oncogenetici**”⁶, creando una ipo o iper attività di espressione proteica e producendo una diffusione cellulare accelerata. Oltre che dalla mutazione dei geni proto-oncogeni in geni oncogenetici, è possibile che un tumore derivi dall'inibizione di particolari geni, detti “**oncosoppressori**”⁷. Questi geni sono, generalmente, deputati alla codifica di proteine che proteggono la cellula da variazioni tumorali; l'inibizione della loro attività determina una crescita spasmodica di cellule tumorali che potrebbero penetrare nei tessuti circostanti alla sede d'origine o in tessuti lontani da questa, generando le metastasi. Nonostante l'opinione comune ritenga che esista una sola forma di tumore, in realtà ne esistono molti, all'incirca 100, ognuno differente dall'altra a seconda della posizione di origine e dallo stato di gravità della malattia; nel caso in cui due tumori colpiscano uno stesso organo\ tessuto, è possibile che si parli di neoplasie differenti. A tal punto, ci si chiede quanti tipi di tumori esistano e se i tumori siano patologie ereditari. Secondo

⁵ I.Randi, Cancro, in Mypersonaltrainer.it, ultima modifica 01/04/2020

⁶ I.Randi, Cancro, in Mypersonaltrainer.it, ultima modifica 01/04/2020

⁷ I.Randi, Cancro, in Mypersonaltrainer.it, ultima modifica 01/04/2020

alcune ricerche condotte, non è possibile stabilire in modo preciso quale sia il numero preciso di tumori e i sintomi specifici ad essi collegati. L'American Cancer Society⁸ ritiene che esistano all'incirca cento tipologie tumorali differenti ma risulta complesso stilare un elenco preciso e definitivo di tutti i tumori e i sintomi connessi. Nonostante ciò, la sintomatologia più comune consiste in:

- Mal di testa frequenti;
- Febbre inspiegabile e frequente;
- Pallore;
- Perdita di peso;
- Cambio di abitudini nell'evacuazione e nell'urinare;
- Rigonfiamenti inconsueti;

Invece, per poter offrire una risposta circa la domanda sull'ereditabilità delle neoplasie occorre ribadire che il tumore non può essere definito una malattia ereditaria al pari di tante altre (fibrosi cistica, sindrome di Down, corea di Huntington, distrofia muscolare di Duchenne, alcune forme di anemie), ma rappresenti una malattia genetica; ciò indica una mutazione errata di alcune cellule, durante il processo di replicazione del DNA. Nel corso della vita, le cellule di tutti gli organismi sono soggette a determinate mutazioni genetiche, ma queste non creano l'insorgere di un tumore che, invece, si verifica quando la mutazione altera la consueta operatività delle cellule, facendo di esse cellule "egoiste". Detto ciò, non si esclude che una modificazione cellulare possa essere già presente al momento del concepimento e che essa derivi o dalla cellula uovo o dagli spermatozoi ma se ciò accade, non vuol dire che il nascituro avrà delle neoplasie; significa solo che, la presenza di mutazioni del DNA tendenzialmente innocue, potrebbero avere più probabilità di trasformarsi in mutazioni dannose, rispetto ad un soggetto che non presenta il fattore di ereditabilità prima esposto. A

⁸ I.Randi, Cancro, in Mypersonaltrainer.it,ultima modifica 01/04/2020

questo punto, si può asserire che è più corretto parlare di predisposizione genetica al cancro e non di ereditarietà. Le mutazioni genetiche più diffuse riguardano⁹:

- **il gene APC;**
- **i geni BRCA1 e BRCA2;**
- **il gene deputato alla codifica della proteina p53.**

Una modifica del gene **APC** (Adenomatous Polyposis Coli) può causare la poliposi adenomatosa familiare, che si manifesta con la comparsa nell'intestino, fin dalla più giovane età, di centinaia di polipi, che con il passare del tempo potrebbero diventare cancerosi.

I geni **BRCA1 e BRCA2** aumentano il rischio di tumore alle ovaie e al seno, il gene **Brca2** inoltre, aumenta la percentuale di un tumore al pancreas tanto negli uomini quanto nelle donne.

Un difetto nel gene che codifica per la proteina **p53**, un importante oncosoppressore, provoca la sindrome di Li-Fraumeni, in cui si riscontra un aumento del rischio di tumore al seno e al cervello, osteosarcomi, tumori dei tessuti molli e delle ghiandole surrenali.

Ad oggi, studi statistici hanno rilevato come i casi di tumori ricollegabili ad una predisposizione familiare sono circa il 10% del totale della popolazione colpita¹⁰. Si ritiene che ad essere difettosi siano i cosiddetti "oncosoppressori". Si tratta di geni che hanno il fondamentale ruolo di impedire la formazione di neoplasie¹¹, riparano gli errori riscontrabili nel DNA e nei meccanismi di apoptosi. L'oncosoppressore più noto è il p53, la proteina venne identificata nel 1979 e per circa un decennio si pensava essere un oncogene. In realtà, studi più approfonditi hanno rivelato, nel 1979, che si trattasse di un oncosoppressore, a tal punto da essere ad oggi definito "*il guardiano del genoma*"¹²

⁹ AIRC, Cos'è il cancro. Ultimo aggiornamento 10 maggio 2018

¹⁰ AIRC, Cos'è il cancro. Ultimo aggiornamento 10 maggio 2018

¹¹ AIRC, Cos'è il cancro. Ultimo aggiornamento 10 maggio 2018

¹² Airc, Oncogeni e oncosoppressori, geni da Nobel, ultima modifica 2 agosto 2022, airc.it

Nel successivo paragrafo, si cercherà di dare una risposta al primo quesito sopra esposto: la natura dei tumori.

1.1.2 Tipologie di tumore con particolare riferimento alle neoplasie cerebrali e polmonari

Come più volte è stato ribadito, è bene evidenziare che la natura del tumore sia abbastanza varia. Una prima e fondamentale differenza è sita tra tumori benigni e tumori maligni. I primi indicano cellule anomale che hanno crescita limitata e poca o nulla capacità di diffondersi nel sangue o in altri organi. I tumori maligni, al contrario, hanno una maggiore capacità di diffusione e di crescita, a tal punto da trasformarsi in metastasi, cioè spostarsi in luoghi differenti rispetto alla sede d'origine. La metastasi indica una fase piuttosto avanzata della malattia. Si stima che il 90% dei decessi per cancro siano causati dalla comparsa di metastasi¹³. I tumori maligni si dipanano in tumori del sangue e tumori solidi. Per quanto concerne i primi si fa riferimento a leucemie (tumori del sangue derivanti da una crescita incontrollata di cellule staminali ematopoietiche, cioè cellule che, maturando, provvederanno alla formazione di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine¹⁴) e i linfomi (tumori che interessano il sistema linfatico e i linfociti cioè le cellule che hanno lo scopo di difendere l'organismo dalle infezioni; tali cellule si trovano nei linfonodi, nella milza, nel timo e nel midollo osseo; dunque il tumore può interessare queste parti ma anche altri organi¹⁵); i tumori solidi, invece, possono distinguersi in **sarcomi** o **carcinomi**.¹⁶

I sarcomi interessano le cellule del mesoderma, le quali, in teoria, sono deputate alla formazione dei muscoli, delle ossa, del tessuto connettivo e dei vasi sanguigni (sarcoma di Ewing, sarcoma di Kaposi, sarcoma sinoviale ecc.)

¹³ Alleati per la salute

¹⁴ Il giornale dell'AIL, Associazione Italiana contro Leucemie, Linfomi e Mieloma, ail.it

¹⁵ IRCSS, HUMANITAS RESEARCH HOSPITAL, in humanitas.it

¹⁶ R.P.Gale, Panoramica sui tumori, Manuale MSD. Ultima modifica, settembre 2020

I carcinomi, invece, riguardano le cellule che rivestono gli organi interni, i polmoni, il tratto digerente e la pelle¹⁷ (carcinoma spinocellulare, carcinoma alla gola, all'esofago, al colon ecc.)

Quando si parla di tumori è solito imbattersi in alcuni termini, di seguito riportati:¹⁸

Aggressività: il grado o la velocità con cui un tumore si sviluppa e\o si diffonde.

Anaplasia: mancata differenziazione delle cellule, caratterizzata da un'alterazione della loro struttura e delle loro caratteristiche.

Carcinoma in situ: il termine indica le cellule cancerose delimitate nella zona d'origine, cioè non si sono diffuse in altre parti dell'organismo o in altre zone del tessuto Sano Circostante.

Guarigione: rimozione totale di un tumore specifico che non si ripresenterà.

Grado: si evince dallo studio al microscopio di cellule tumorali; l'esame microscopico rivela la maturazione delle cellule anomale; un più alto grado di anomalia indica un più alto grado di aggressività.

Invasione: capacità di un tumore di svilupparsi ed invadere, distruggendoli, i tessuti circostanti.

Melanoma: tumore che ha origine dai melanociti (questi ultimi sono situati nell'epidermide, nell'occhio e nei follicoli piliferi ed hanno lo scopo di produrre le melanine, cioè pigmenti naturali della pelle, del capello e dell'occhio).

Metastasi: cellule anomale che sono diffuse in una zona nuova rispetto alla sede d'origine.

Neoplasia: termine con il quale si designano, in modo generico, i tumori, siano essi benigni o maligni.

Recidiva (o ricorrenza): indica la ricomparsa di cellule cancerose dopo il trattamento. E' possibile che che essa avvenga nelle sede d'origine o sottoforma di metastasi.

¹⁷ R.P.Gale, Panoramica sui tumori, Manuale MSD. Ultima modifica, settembre 2020

¹⁸ R.P.Gale, Panoramica sui tumori, Manuale MSD. Ultima modifica, settembre 2020

Remissione: assenza completa del tumore.

Stadio: indica l'estensione del tumore.

Tasso di sopravvivenza: rappresenta la percentuale di pazienti che sopravvive dopo le cure oncologiche, per un determinato periodo. Ad esempio un tasso di sopravvivenza a 10 anni, indica che la percentuale x sopravvive 10 anni dopo al trattamento).

Esistono differenti tipi di tumore, a seconda di dove esso sia localizzato. Di seguito sono passati in rassegna, in modo generale, alcuni tipi di tumore. In particolare, verranno presi in considerazione il tumore polmonare e il tumore cerebrale

- Tumori del tratto gastroenterico (UMTG): sono per la maggiorparte tumori solidi. La loro origine potrebbe derivare dallo stomaco, dall'esofago, dal fegato, dal pancreas o dal colon-retto
- Tumori uro-genitali.
- Linfomi.
- Mieloma multiplo e neoplasie plasmacellulari.
- Leucemie.
- Tumori testa-collo: possono presentarsi in zone specifiche quali: naso, seni paranasali, laringe (corde vocali), gola, bocca, tiroide e ghiandole salivari. Negli uomini rappresentano circa il 10% di tutte le neoplasie maligne, nelle donne la percentuale varia tra il 4 e il 5%
- Tumori ginecologici.
- Melanomi e tumori cutanei non melanomi.
- Sarcomi: essi rappresentano dei tumori rari che interessano il tessuto connettivo che interessano, spesso, il sistema locomotorio. Prima degli sviluppi in campo medico, tali tipi di neoplasie venivano trattate tramite invalidanti amputazioni;

oggi, grazie al contributo di percorsi multifattoriali, si riesce a preservare gli arti e la loro mobilità.

Tumori polmonari

Il tumore polmonare rappresenta una tra le più subdole e diffuse forme di neoplasie. Conosciuto anche come cancro del polmone, esso indica una neoplasia maligna primaria¹⁹ che deriva dallo sviluppo incontrollato di una cellula di bronchi, bronchioli o alveoli. Tale neoplasia si dipana in due differenti tipologie:

Tumore polmonare a piccole cellule o microcitom, che rappresenta il minor numero di casi clinici (circa il 15%). È caratterizzato da una forte aggressività e da una crescita molto rapida. Circa l'80% dei pazienti presenta una metastasi al momento della diagnosi²⁰

Tumore polmonare non a piccole cellule (circa l'85% dei casi clinici), abbreviato in NSCLC è suddiviso a sua volta in tre sottocategorie²¹:

- **Carcinoma spinocellulare**, (noto anche come a cellule squamose o squamocellulare) riguarda soprattutto soggetti fumatori. Colpisce all'incirca il 25-30% dei casi e si manifesta a partire dalle vie aeree di calibro medio grosso, la causa della sua comparsa consiste nella trasformazione dell'epitelio che riveste i bronchi. Tale modificazione è causata dal fumo di sigarette. Il carcinoma spinocellulare ha una prognosi piuttosto positiva.
- **Adenocarcinoma**, al contrario del carcinoma spinocellulare, si colloca nelle zone bronchiali periferiche, laddove vi siano bronchi di diametro inferiore. Indica circa il 60% dei casi ed è riscontrabile in soggetti non fumatori; si origina, talvolta, dalla presenza di cicatrici polmonari

¹⁹ Redazione di Mypersonaltrainer, Tumore al Polmone: cause, sintomi, diagnosi e sopravvivenza, mypersonaltrainer.it

²⁰ R.L. Keith, Carcinoma del polmone, in Manuale MSD, versione per i professionisti. Ulyima modifica luglio 2020

²¹ U. Pastorino, Tumore del polmone, AIRC. Ultimo aggiornamento 29 maggio 2020

- **Carcinoma a grandi cellule**, è generalmente meno frequente, interessa, infatti il 10% dei pazienti; può comparire in aree diverse del polmone.

I tumori polmonari non a piccole cellule presentano quattro stati di gravità (I-II-III-IV), rinvenibili tramite il sistema TNM²².

- T tale parametro indica la dimensione del tumore che per primo si è manifestato;
- N indica, invece, un'eventuale diffusione della neoplasia ai livelli dei linfonodi;
- M si riferisca alla presenza o meno, di metastasi site in luoghi diversi da quello della sede del tumore primitivo.

Generalmente, in tale tipo di neoplasia, si interviene tramite chirurgia, tranne se non siano in corso già delle metastasi a distanza. L'intervento chirurgico, consisterà nell'asportazione di porzioni polmonari, pertanto è bene verificare in ante la funzionalità polmonare del soggetto.

La radioterapia, da sola o con chemioterapia, è utilizzata quando non si possa procedere con la chirurgia. La chemioterapia prevede la somministrazione di cisplatino o carboplatino con gemcitabina, etoposide²³ ecc. Chemioterapia e radioterapia possono essere utilizzate ai fini di due diverse terapie:

- Terapia neoadiuvante: prima dell'intervento per ridurre le dimensioni del tumore
- Terapia adiuvante: dopo l'intervento nel caso in cui fossero rimaste cellule tumorali.

Gli anticorpi monoclonali che riconoscono le proteine PD-1 o PD-L1, sono divenuti farmaci di grande rilievo per il trattamento del tumore non a piccole cellule. Altri tipi di

²² AIRC, Cos'è il cancro. Ultimo aggiornamento 10 maggio 2018

²³ AIRC, Cos'è il cancro. Ultimo aggiornamento 10 maggio 2018

intervento riguardano i trattamenti locali, come l'ablazione con radiofrequenza, consistente nel distruggere le cellule tumorali con il calore o la terapia fotodinamica, durante la quale si inietta il farmaco e lo si attiva tramite la luce di un broncoscopio, al fine di distruggere le cellule dannose; la terapia laser o la radioterapia stereotassica.²⁴

Il tumore a piccole cellule, si classifica solitamente in due stati: limitato o esteso²⁵ e viene trattato con chemioterapia in quanto, generalmente, al momento della diagnosi vengono riscontrate metastasi. I farmaci usualmente utilizzati sono cisplatino, carboplatino ed etoposide, doxorubicina ecc.²⁶ È possibile che sia tratto giovamento dall'immunoterapia con chemioterapia. La radioterapia viene usata insieme alla chemioterapia oppure dopo la chemio per eliminare eventuali cellule tumorali rimaste. Viene utilizzata anche a scopo palliativo, nelle aree cerebrali o al fine di evitare che si sviluppino metastasi in tale area.

Il tumore polmonare può comprendere anche le neoplasie di tipo secondarie; esse indicano lo sviluppo di un tumore a livello polmonare, esito di metastasi derivanti da tumori siti in parte diverse rispetto ai polmoni. Circa il 25% dei cancri al polmone non prevede sintomi e viene casualmente individuato con esami eseguiti al torace; tuttavia, la sintomatologia può presentarsi con modalità differenti a seconda se vi sia un tumore locale o una sua diffusione a livello regionale o a livello metastatico.

Per quanto concerne il tumore locale, la sintomatologia potrebbe comprendere tosse, raramente dispnea, atelettasia post-ostruttiva o polmonite. E' possibile che compaia la febbre, ma come conseguenza ad una polmonite. Secondo alcuni studi statistici, circa metà dei pazienti percepisce dolore toracico²⁷.

In caso di diffusione regionale, è possibile che venga avvertito dolore per irritazione della pleura, per dispnea o raucedine dovuta dall'infiltrazione del tumore nel nervo laringeo.

²⁴ AIRC, Cos'è il cancro. Ultimo aggiornamento 10 maggio 2018

²⁵ AIRC, Cos'è il cancro. Ultimo aggiornamento 10 maggio 2018

²⁶ AIRC, Cos'è il cancro. Ultimo aggiornamento 10 maggio 2018

²⁷ R.L.Keith, Carcinoma del polmone, in Manuale MSD, versione per i professionisti. Ultima modifica luglio 2020

Ancora, è possibile che si verifichi la sindrome della vena cava superiore, che si manifesta a causa della compressione della vena cava superiore o della sua invasione, con mal di testa, gonfiore del viso, vene del collo dilatate, pletora. La sindrome di Pancoast, si ha quando i tumori (generalmente non a piccole cellule), occupano la pleura, il plesso branchiale o le coste, cagionando dolore alla spalla, debolezza o atrofia della mano.²⁸

I sintomi delle metastasi possono essere differenti, a seconda del loro luogo di diffusione.

Esse possono diffondersi a:

- Cervello, causando afasia, convulsioni, modificazioni al comportamento.
- Fegato con dolore, sazietà precoce, nausea o insufficienza epatica.
- Ossa, con dolore e fratture.
- Ghiandole surrenali.
- Sindromi paraneoplastiche, prevedono sintomi che si collocano in luoghi

diversi rispetto a quello in cui è localizzato il tumore. Tra queste:

- Ipercalcemia
- Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico
- Varie sindromi neurologiche quali neuropatie, encefalopatie, encefaliti ecc.

Per avere una diagnosi è necessario sottoporre il paziente ad una radiografia al torace; la necessità di approfondimenti più specifici possono rinviare all'uso di TC e PET, fino all'effettuazione di una biopsia ed esame istologico per avere una diagnosi precisa. Inoltre, è possibile sottoporre il paziente ad una broncoscopia al fine di visualizzare i bronchi mediante l'ausilio di un tubicino inserito attraverso la bocca.

²⁸ R.L.Keith, Carcinoma del polmone, in Manuale MSD, versione per i professionisti. Ultima modifica luglio 2020