

A. Caraceni ❖ A. Sghirlanzoni ❖ F. Simonetti

Le complicazioni neurologiche in oncologia

AUGUSTO CARACENI
Responsabile "Hospice Virgilio Floriani"
e Unità Funzionale di Neurologia
S.C. di Cure Palliative
Istituto Nazionale Tumori
Milano

FABIO SIMONETTI
Unità Funzionale di Neurologia
S.C. di Cure Palliative
Istituto Nazionale Tumori
Milano

ANGELO SGHIRLANZONI
Istituto Neurologico Carlo Besta
Milano

Springer fa parte di Springer Science+Business Media
springer.com
© Springer-Verlag Italia, Milano 2006
Stampato in Italia

ISBN-10 88-470-0439-X
ISBN-13 978-88-470-0439-9

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Progetto grafico della copertina: Simona Colombo, Milano
Progetto grafico e impaginazione: Graficando snc, Milano
Stampa: Grafiche Porpora, Milano

Prefazione*

Quando Augusto Caraceni mi ha chiesto di scrivere una prefazione per questo volume sulle complicazioni neurologiche in oncologia, ho accettato con piacere, nonostante io non legga l'italiano. Lo conosco bene (ha infatti lavorato al Memorial Sloan-Kettering come fellow del *Pain and Palliative Care Service* del Dipartimento di Neurologia), e ammiro il suo lavoro; leggendo il suo libro, (in inglese) sul delirium (*Delirium: Acute confusional states in palliative medicine, 2003*) ho appreso molto.

È stato piuttosto semplice comprendere l'indice dei contenuti e cogliere l'essenza di questo libro, grazie al gran numero di ottime tabelle e illustrazioni, in ogni caso, questa prefazione non vuole essere una panoramica sul libro nel dettaglio, ma piuttosto riferirsi al razionale di un libro su questo argomento, disponibile per la comunità medica italiana nella lingua madre.

Negli Stati Uniti, il numero di morti causate dal cancro è in rapida diminuzione. Il minore tasso di mortalità è conseguenza in parte di un cambiamento nello stile di vita, di una diagnosi più tempestiva e di terapie più moderne ed efficaci. Queste sono le buone notizie. Le cattive notizie invece consistono nell'emergenza di effetti collaterali disabilitanti in pazienti "curati" con queste terapie efficaci. La maggior parte di questi effetti collaterali sono di natura neurologica.

Non solo le morti derivanti da cancro sono in diminuzione, ma in generale i pazienti affetti da cancro, anche se non guariti, spesso vivono più a lungo (e meglio). In ogni caso, un miglior controllo del cancro sistemico spesso corrisponde a successive ricadute a livello del sistema nervoso, ricadute che spesso si verificano esclusivamente in questa sede. Distinguere fra effetti collaterali provocati dal cancro e ricadute tardive al sistema nervoso è talvolta facile, ma può anche presentare delle difficoltà, perché richiede una dettagliata conoscenza delle modalità con cui il cancro coinvolge il sistema nervoso, sia direttamente che indirettamente.

Nei pazienti colpiti da cancro può verificarsi una sorprendente varietà di segni e sintomi neurologici, talvolta prima che il cancro sia diagnosticato (sindromi paraneoplastiche), talvolta nel corso del trattamento della malattia (effetti collaterali delle radiazioni e della chemioterapia) e talvolta anche anni dopo che il paziente è stato definito "curato" (ricadute metastatiche tardive). La capacità di stabilire efficacemente una diagnosi e di applicare il trattamento corretto richiede una conoscenza che comprenda entrambi i campi dell'oncologia e della neurologia. E tale è lo scopo di questo volume.

In poco più di 200 pagine, Caraceni, Sghirlanzoni, Simonetti e i loro colleghi descrivono dettagliatamente i sintomi, i segni, i test diagnostici e il trattamento di ogni possibile implicazione neurologica del cancro sistemico. La loro opera si propone di offrire un aiuto a oncologi e neurologi nel riconoscimento e nella gestione di tutti questi fin troppo comuni, talvolta devastanti, problemi clinici. Sono stato particolarmente colpito dalle sezioni cinque e sei di questo libro, riguardanti le implicazioni emotive e cognitive del cancro e il problema estremamente logorante (tanto per il paziente quanto per la sua famiglia e per chi si prende cura di lui) del dolore nel paziente colpito dal cancro. Queste complicazioni, che compromettono in maniera significativa il livello della qualità di vita, necessitano di particolare attenzione da parte di ogni medico che si occupi di questi pazienti.

Oggi, il campo della neuro-oncologia è ormai riconosciuto come una specialità clinica indipendente: associazioni di neuro-oncologi sono state costituite sia in Europa che negli Stati Uniti; vi sono due riviste (*Neuro-Oncology* e *The Journal of Neuro-Oncology*) dedicate a questo argomento; vengono presentate sempre più pubblicazioni cliniche e sperimentali riguardanti argomenti connessi alla neuro-oncologia, non solo nel corso di congressi delle società di neuro-oncologia ma anche di neurologia, neurochirurgia e oncologia. Questo volume può quindi fungere da guida per tutti quei medici che si occupano di pazienti colpiti da cancro, aggiornandoli sui più recenti progressi nel campo.

Giugno 2006

Jerome B. Posner, M.D.
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

*Traduzione dal testo originale di J.B. Posner

Introduzione

Augusto Caraceni, Angelo Sghirlanzoni, Fabio Simonetti

Le complicazioni neurologiche nel paziente oncologico sono, frequenti, gravi, spesso difficili da diagnosticare, e di significato determinante per la qualità della vita del paziente

Questa sintesi si ritrova nella prefazione al testo alla quale Jerome Posner ha affidato ormai più di 10 anni or sono [1] la propria esperienza di pioniere della moderna consulenza neuro-oncologica.

Il nostro volume è opera di diversi autori, ma si fonda sullo stesso sodalizio concettuale tra la competenza neurologica e quella di altri specialisti, con la straordinaria ricchezza clinica e assistenziale offerta da due grandi centri clinici e di ricerca milanesi come l'Istituto Nazionale Tumori di Milano e l'Istituto Neurologico Carlo Besta. Questa sintesi di mondi clinici diversi, a causa della tendenza attuale alla super-settorializzazione del sapere medico, raramente è caratteristica della formazione del medico specialista, che si trova in pratica a confronto con la richiesta di un parere. Questo elemento percorre tacito il nostro testo, indipendentemente dai contenuti informativi dei singoli capitoli.

La funzione della consulenza neurologica non si esaurisce infatti nell'esecuzione di un accurato esame del paziente e nel formulare correttamente le ipotesi che portano all'esecuzione di esami adatti alla ricerca della diagnosi e all'indicazione della terapia. Infatti, l'incontro intorno al problema del paziente tra diverse esperienze e capacità deve tener conto della patologia neoplastica e del contesto delle cure, fattibili, opportune e proponibili, non solo dal punto di vista "medico" ma anche tenendo conto della dimensione soggettiva del malato che fronteggia diversi scenari di malattia. Il consulente non deve semplicemente rispondere alla domanda se ci sia una lesione neurologica [2] e dove si trovi, ma dovrà considerare la sua responsabilità, ponendosi quesiti come:

- è probabile che questo sintomo sia segno di ripresa della malattia neoplastica ovvero un esito di una terapia o non è invece del tutto indipendente da questi fattori?
- che significato può avere la diagnosi neurologica rispetto all'evoluzione della malattia neoplastica?
- che significato può avere la diagnosi rispetto alle cure antineoplastiche in corso o prevedibili per questo paziente?
- che significato può avere la diagnosi rispetto alla qualità di vita attesa per il paziente?
- le terapie adatte per il problema neurologico sono compatibili con le terapie antineoplastiche?

Questi e altri interrogativi via via più complessi devono modificare il nostro modo di operare per esempio nella priorità o urgenza da dare alle decisioni diagnostiche e terapeutiche

Una conoscenza non occasionale dell'oncologia è d'obbligo: un sintomo neurologico isolato non iscritto adeguatamente nel contesto della malattia può portare a pericolose sottovalutazioni e comunque sempre a conclusioni incomplete, se non errate.

La condivisione di esperienze diverse a beneficio della gestione comune del paziente è comunque un percorso, anche quando si conclude con una sola visita, mentre, spesso, occorre continuità temporale e grande disponibilità a integrarsi in modo efficace, prima di giungere a dare una risposta utile per il paziente.

Il contenuto del testo si rivolge primariamente a neurologi e oncologi, ma è di interesse per tutti coloro che vengono chiamati a dare un contributo professionale alla diagnosi e alla terapia di questi malati, come dimostrato dalla collaborazione di infettivologi, psichiatri, psicologi, e palliativisti alla sua stesura.

Non è stato sinora disponibile un manuale dedicato alle complicazioni neurologiche in oncologia nella nostra lingua [1, 3-6]. Abbiamo quindi tentato di riempire questo vuoto nella speranza di incontrare un bisogno di formazione e di consultazione, in un formato eminentemente pratico che si prefigge di trovare riscontro nelle esperienze personali di molti colleghi neurologi e oncologi.

Un ringraziamento particolare va a tutti i pazienti e ai colleghi delle unità cliniche, chirurgiche, e diagnostiche dell'Istituto Nazionale dei Tumori e dell'Istituto Carlo Besta senza la cui continua fiducia nel nostro lavoro non avremmo potuto capire e crescere.

Dal lavoro di consulenza, non sempre ufficialmente rivestito della considerazione che merita, e della sua assoluta specificità vorremmo anche ricordare a noi stessi e a tutti i lettori la lezione di umiltà e la crescita professionale, che derivano dal riconoscersi reciprocamente capacità e limiti.

BIBLIOGRAFIA

1. Posner JB (1995) Neurologic complications of cancer. F.A. Davis, Philadelphia
2. Caraceni A, Simonetti F (2003) Il dolore e la consulenza neurologica in oncologia. *Neurol Sci* 24:S541-S542
3. Henson RA, Urich H (1982) Cancer and the nervous system. Blackwell Scientific Publications, Boston, pp 100-119, 368-405
4. Wiley RG (1995) Neurological complications of cancer. Marcel Dekker, New York
5. Hildebrand J, Brada M (2001) Differential diagnosis in neurooncology. Oxford University Press, Oxford
6. Schiff D, Wen PY (2003) Cancer neurology in clinical practice. Humana Press, Totowa

Indice

PARTE 1 ❖ La diffusione dei tumori al sistema nervoso e l'ipertensione endocranica

Capitolo 1	La metastatizzazione al sistema nervoso e la barriera ematoencefalica	3
	<i>Andrea Salmaggi</i>	
1.1	La diffusione dei tumori al sistema nervoso centrale	3
1.1.1	<i>Meccanismo fisiopatologico macroscopico</i>	3
1.1.2	<i>Meccanismo fisiopatologico a livello biochimico e molecolare</i>	4
1.1.3	<i>La barriera ematoencefalica come filtro attivo</i>	5
1.2	Implicazioni per efficacia e tossicità delle terapie oncologiche	6
1.2.1	<i>Barriera sangue-tumore-sistema nervoso centrale</i>	7
1.2.2	<i>Terapie antineoplastiche e manipolazioni della BEE</i>	7
1.2.3	<i>Somministrazioni intratecali</i>	8
1.2.4	<i>Protezione dalla tossicità cerebrale di farmaci chemioterapici</i>	8
Capitolo 2	L'ipertensione endocranica	11
	<i>Fabio Simonetti</i>	
2.1	Cenni storici	11
2.2	Considerazioni generali	12
2.3	Quadro clinico	13
2.3.1	<i>Segni e sintomi classici</i>	13
2.3.2	<i>Acute pressure symptoms</i>	13
2.4	Erniazione cerebrale	14
2.4.1	<i>Clinica</i>	15
2.5	Terapia	15
2.5.1	<i>Misure generali</i>	16
2.5.2	<i>Misure specifiche</i>	16

PARTE 2 ❖ Complicazioni legate direttamente al cancro

Capitolo 3	Metastasi cerebrali	25
	<i>Maurizio Riva</i>	
3.1	Frequenza e aspetti anatomopatologici	25
3.2	Diagnosi clinica e prognosi	25
3.3	Aspetti radiologici	26
3.4	Chirurgia	27
3.5	Radioterapia	27
3.6	Radioterapia stereotassica	28
3.7	Chemioterapia	28
3.8	Steroidi e anticonvulsivanti	29

Capitolo 4	Metastasi meningee	33
	<i>Antonio Silvani</i>	
4.1	Diagnosi	33
4.2	Radiologia	35
4.3	<i>Liquor</i>	36
4.4	Terapia	37
	4.4.1 <i>Chemioterapia</i>	37
	4.4.2 <i>Radioterapia</i>	38
	4.4.3 <i>Chemioterapia sistemica</i>	38
Capitolo 5	Metastasi spinali estrinseche ed intrinseche	41
	<i>Antonio Silvani</i>	
5.1	Compressione midollare estrinseca	41
	5.1.1 <i>Diagnosi clinica</i>	41
	5.1.2 <i>Diagnosi radiologica</i>	41
	5.1.3 <i>Terapie</i>	42
	5.1.4 <i>Conclusioni</i>	44
5.2	Metastasi spinali intramidollari	44
	5.2.1 <i>Clinica e diagnosi radiologica</i>	45
	5.2.2 <i>Terapia</i>	45
Capitolo 6	Lesioni della base cranica e dei nervi cranici	47
	<i>Augusto Caraceni</i>	
6.1	Sindromi della base cranica	47
	6.1.1 <i>Sindrome orbitale</i>	47
	6.1.2 <i>Sindrome parasellare e del seno cavernoso</i>	47
	6.1.3 <i>Sindrome della fossa cranica media</i>	47
	6.1.4 <i>Sindrome del forame giugulare</i>	47
	6.1.5 <i>Sindrome del condilo occipitale</i>	47
	6.1.6 <i>Sindrome del clivo dell'occipitale</i>	48
	6.1.7 <i>Sindromi dell'etmoide e dello sfenoide</i>	48
6.2	Altre neuropatie cranio-facciali	48
	6.2.1 <i>Nervo glossofaringeo</i>	48
	6.2.2 <i>Nervo trigemino</i>	48
	6.2.3 <i>Sindrome "numb chin"</i>	48
Capitolo 7	Lesioni di radici, plessi e nervi periferici	51
	<i>Augusto Caraceni</i>	
7.1	Radicolopatie	51
7.2	Plessopatie	52
	7.2.1 <i>Plessopatia cervicale</i>	52
	7.2.2 <i>Plessopatia brachiale</i>	52
	7.2.3 <i>Plessopatia lombosacrale</i>	53
7.3	Mononeuropatie	54

PARTE 3 ❖ Condizioni patologiche legate indirettamente al cancro

Capitolo 8	Complicazioni cerebrovascolari	59
	<i>Giovanna Gorni</i>	
8.1	Accidenti cerebrovascolari direttamente causati dalla neoplasia	59
	8.1.1 <i>Emorragia parenchimale intratumorale</i>	59
	8.1.2 <i>Emorragia subdurale</i>	60
	8.1.3 <i>Infiltrazione neoplastica dei vasi</i>	60
8.2	Accidenti cerebrovascolari dovuti ad effetti sistemici della neoplasia: iper ed ipocoagulopatie	61
	8.2.1 <i>Ipercoagulabilità e trombosi</i>	61
	8.2.2 <i>Coagulazione intravascolare disseminata</i> <i>(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)</i>	62
	8.2.3 <i>Diatesi emorragica/ipocoagulabilità</i>	63
8.3	Meccanismi tradizionali di <i>stroke</i> concomitanti con la patologia neoplastica	63
8.4	Complicanze dei trattamenti e infezioni	64
	8.4.1 <i>Radioterapia</i>	64
	8.4.2 <i>Chemioterapia</i>	64
	8.4.3 <i>Infezioni</i>	64
Capitolo 9	Complicazioni associate a stati carenziali o dismetabolici	67
	<i>Fabio Simonetti, Cecilia Gavazzi</i>	
9.1	Carenze vitaminiche	67
	9.1.1 <i>La Sindrome di Wernicke-Korsakoff</i>	67
	9.1.2 <i>Carenza di acido nicotinico</i>	69
	9.1.3 <i>Carenza di vitamina B6</i>	70
	9.1.4 <i>Carenza di cobalamina</i>	70
	9.1.5 <i>Carenza di acido folico</i>	70
	9.1.6 <i>Carenza di acido pantotenico</i>	70
	9.1.7 <i>Carenza di altre vitamine</i>	71
9.2	Anormalità elettrolitiche	71
	9.2.1 <i>Ipercalcemia</i>	71
	9.2.2 <i>Iponatremia</i>	71
	9.2.3 <i>Altri deficit di elettroliti essenziali</i>	72
9.3	La sindrome da rialimentazione	72
Capitolo 10	Infezioni	77
	<i>Marco Rizzi, Alessandra Tebaldi, Fredy Suter</i>	
10.1	Le principali condizioni predisponenti	79
	10.1.1 <i>Neutropenia</i>	79
	10.1.2 <i>Leucemia e linfoma</i>	79
	10.1.3 <i>Trapianto di midollo osseo</i>	79
	10.1.4 <i>Malattia da HIV/AIDS</i>	79
10.2	Infezioni chirurgiche del sistema nervoso centrale	79
	10.2.1 <i>Neurochirurgia</i>	79
	10.2.2 <i>Infezioni di sistemi di derivazione ventricolare</i>	80

10.3	Le principali sindromi infettive	81
10.3.1	<i>Meningiti</i>	81
10.3.2	<i>Ascessi cerebrali, empiemi subdurali, ascessi epidurali</i>	83
10.3.3	<i>Nevrassiti</i>	84
10.4	Problemi clinici speciali	85
10.4.1	<i>Malattia da Cytomegalovirus</i>	85
10.4.2	<i>Herpes zoster</i>	85
10.4.3	<i>Aspergillosi</i>	85
10.4.4	<i>Neurotoxoplasmosi</i>	86
Capitolo 11	Sindromi neurologiche paraneoplastiche	87
	<i>Angelo Sghirlanzoni, Giuseppe Lauria</i>	
11.1	Eziopatogenesi	87
11.1.1	<i>Anticorpi (Ab) onconeurali ben caratterizzati</i>	88
11.1.2	<i>Produzione di anticorpi tumorali</i>	88
11.1.3	<i>Meccanismi collegati alle cellule-T</i>	89
11.1.4	<i>Meccanismi non mediati per via immunitaria</i>	89
11.2	Diagnosi, anatomia patologica e terapia	89
11.2.1	<i>Diagnosi</i>	89
11.2.2	<i>Anatomia patologica</i>	90
11.2.3	<i>Terapia</i>	90
11.3	Sindromi paraneoplastiche	91
11.3.1	<i>Sindromi che colpiscono più livelli del sistema nervoso centrale e periferico</i>	91
11.3.2	<i>Sindromi che colpiscono il sistema nervoso centrale</i>	91
11.3.3	<i>Sindromi a carico del sistema nervoso periferico e dei muscoli</i>	94
11.3.4	<i>Neuropatie associate a disglobulinemia</i>	95
11.3.5	<i>Neuropatie delle giunzioni neuro-muscolari e del muscolo</i>	96
PARTE 4 ❖ Complicazioni della terapia		
Capitolo 12	Complicazioni della chemioterapia	101
	<i>Alessandra Erbetta, Giuseppe Lauria, Angelo Sghirlanzoni</i>	
12.1	Aspetti generali	101
12.1.1	<i>Sindromi da compromissione centrale</i>	101
12.1.2	<i>Sindromi da compromissione periferica</i>	102
12.2	Derivati del platino	102
12.2.1	<i>Cis-platino</i>	102
12.2.2	<i>Oxaliplatino</i>	103
12.3	Alcaloidi della vinca	103
12.3.1	<i>Vincristina</i>	103
12.4	Tassani	104
12.4.1	<i>Paclitaxel (taxolo) e docetaxel (taxotere)</i>	104

12.5	Antimetaboliti	104
12.5.1	5-fluorouracile	104
12.5.2	5'-dFUrđ (doxifluridina)	104
12.5.3	Metotressato	104
12.5.4	Citosinarabioside (Ara-C)	106
12.5.5	Ifosfamide	106
12.5.6	Ciclofosfamide	106
12.6	Nitrosuree	106
12.6.1	Tiotepa	106
12.6.2	Procarbazina	107
12.6.3	Talidomide	107
12.6.4	Fludarabina	107
12.6.5	Asparaginasi	107
12.6.6	Suramina	107
12.6.7	Ciclosporina A	107
12.7	Chemioterapia e radioterapia	108
12.8	Diagnosi differenziale	108
12.8.1	Encefalopatia posteriore reversibile	108
12.8.2	Sindromi psico-organiche	110
12.8.3	Cerebellopatie	111
12.8.4	Sindromi midollari	111
12.8.5	Tossicit� periferica	111
12.8.6	Malattie del neurone sensitivo (MNS) (poliganglionopatie sensitive o neuronopatie)	112
12.9	Terapia	112
Capitolo 13	Complicazioni della radioterapia	117
	<i>Angelo Sghirlanzoni, Giuseppe Lauria</i>	
13.1	Sistema nervoso centrale	117
13.1.1	Fattori di rischio	117
13.1.2	Clinica	118
13.2	Sistema nervoso periferico	121
13.2.1	Nervi cranici	121
13.2.2	Plesso brachiale	122
13.2.3	Radici e plesso lombosacrale	123
13.2.4	Nervi periferici	123
Capitolo 14	Complicazioni del trapianto di elementi emopoietici	125
	<i>Maurizio Riva</i>	
14.1	Complicanze a carico del sistema nervoso centrale	125
14.2	Complicanze a carico del sistema nervoso periferico	127
14.3	Conclusioni	128
Capitolo 15	Principali complicazioni neurologiche della chirurgia oncologica	131
	<i>Angelo Sghirlanzoni, Giuseppe Lauria</i>	
15.1	Consenso informato	131
15.2	Complicazioni della chirurgia dei tumori	133
15.2.1	Complicazioni delle procedure diagnostiche	133
15.2.2	Complicazioni della chirurgia	135

PARTE 5 ❖ Sindromi neurologiche e psichiatriche frequenti nel paziente oncologico

Capitolo 16	Crisi epilettiche	141
	<i>Fabio Simonetti</i>	
16.1	Definizione e diagnosi	141
16.1.1	Tipi di crisi	141
16.1.2	Diagnosi differenziale	142
16.2	Trattamento	142
16.2.1	Fenitoina	142
16.2.2	Fenobarbital	143
16.2.3	Valproato di sodio	143
16.2.4	Carbamazepina	143
16.2.5	Clonazepam	143
16.2.6	Nuovi farmaci	144
16.2.7	Linee guida sull'uso della profilassi antiepilettica	145
16.3	Stato di male epilettico	145
16.3.1	Stato di male epilettico non convulsivo	145
16.3.2	Terapia dello stato di male	145
Capitolo 17	<i>Delirium, stato confusionale acuto</i>	149
	<i>Marco Bosisio, Augusto Caraceni</i>	
17.1	Definizione e prevalenza	149
17.2	Aspetti clinici	150
17.2.1	Criteri dell'ICD 10 e del DSM IV TR	150
17.2.2	Decorso e prognosi	151
17.3	Strumenti diagnostici e diagnosi differenziale	152
17.3.1	Strumenti per la diagnosi e per la descrizione fenomenologica	152
17.3.2	Diagnosi differenziale	153
17.4	Eziologia	155
17.5	Fattori predisponenti e fattori precipitanti	157
17.6	Terapia	157
17.6.1	Intervento eziologico	157
17.6.2	Intervento comportamentale, ambientale e familiare	158
17.6.3	Terapia farmacologica	158
Capitolo 18	Il dolore in oncologia	163
	<i>Cinzia Martini, Ernesto Zecca</i>	
18.1	Valutazione clinica	163
18.1.1	Sindromi dolorose croniche	164
18.2	Terapia farmacologica	166
18.2.1	Strategia terapeutica complessiva	166
18.2.2	Gli oppioidi	167
18.2.3	Analgesici antiinfiammatori	172
18.2.4	Gli adiuvanti	173
18.2.5	Gli interventi antalgici di neurolesione	173
18.3	Conclusioni	174

Capitolo 19 Ansia, depressione e insonnia nel paziente oncologico	175
<i>Sergio Zupo</i>	
19.1 I disturbi d'ansia	175
19.1.1 <i>Principi generali di trattamento</i>	175
19.1.2 <i>Disturbo da attacchi di panico (DAP)</i>	177
19.1.3 <i>Disturbo d'ansia generalizzata (GAD)</i>	179
19.1.4 <i>Disturbo post traumatico da stress (DPTS)</i>	179
19.1.5 <i>Fobia e fobia sociale</i>	180
19.2 I disturbi dell'umore	181
19.2.1 <i>Definizione e clinica</i>	181
19.2.2 <i>Principi generali di trattamento</i>	182
19.2.3 <i>Depressione resistente</i>	184
19.2.4 <i>Depressione bipolare (associata variamente a fasi di eccitamento maniacale)</i>	184
19.3 I disturbi del sonno	186
19.3.1 <i>Diagnosi differenziale</i>	186
19.3.2 <i>Trattamento</i>	186
19.4 Interventi psicoterapici in oncologia	188
19.4.1 <i>Interventi cognitivo comportamentali</i>	189
19.4.2 <i>Interventi psicoeducazionali</i>	189
19.4.3 <i>Interventi dinamico esplorativi di derivazione psicoanalitica</i>	189
19.5 Conclusioni	190

PARTE 6 ❖ Algoritmi diagnostici orientati ai sintomi principali di presentazione

Capitolo 20 Algoritmi per l'orientamento generale della diagnosi, diagnosi differenziale e trattamento di alcuni quadri clinici comuni	193
<i>Augusto Caraceni, Fabio Simonetti</i>	
Dolore alla schiena	194
Alterazione dello stato di coscienza	195
Crisi epilettica	197
Segni di lesione neurologica periferica	198
Vertigine	199
Indice analitico	203

Elenco degli autori

Marco Bosisio

Unità di Psicologia
Istituto Nazionale Tumori
Milano

Augusto Caraceni

Unità Funzionale di Neurologia
Istituto Nazionale Tumori
Milano

Alessandra Erbetta

Istituto Neurologico Carlo Besta
Milano

Cecilia Gavazzi

Unità di Supporto Nutrizionale
Istituto Nazionale Tumori
Milano

Giovanna Gorni

U.O. Riabilitazione e Cure Palliative
Istituto Nazionale Tumori
Milano

Giuseppe Lauria

Istituto Neurologico Carlo Besta
Milano

Cinzia Martini

U.O. Riabilitazione e Cure Palliative
Istituto Nazionale Tumori
Milano

Maurizio Riva

U.O. Neurologia
Ospedale Niguarda Ca'Granda
Milano

Marco Rizzi

U.O. Malattie Infettive
Ospedali Riuniti di Bergamo
Bergamo

Andrea Salmaggi

Istituto Neurologico Carlo Besta
Milano

Angelo Sghirlanzoni

Istituto Neurologico Carlo Besta
Milano

Antonio Silvani

Istituto Neurologico Carlo Besta
Milano

Fabio Simonetti

Unità Funzionale di Neurologia
Istituto Nazionale Tumori
Milano

Fredy Suter

U.O. Malattie Infettive
Ospedali Riuniti di Bergamo
Bergamo

Alessandra Tebaldi

U.O. Malattie Infettive
Ospedali Riuniti di Bergamo
Bergamo

Ernesto Zecca

U.O. Riabilitazione e Cure Palliative
Istituto Nazionale Tumori
Milano

Sergio Zupo

Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura
Alzano Lombardo
Dipartimento di Salute Mentale
Azienda Ospedaliera "Bolognini"
Seriata (BG)



PARTE 1

La diffusione dei tumori al sistema nervoso e l'ipertensione endocranica

Capitolo 1

La metastatizzazione al sistema nervoso e la barriera ematoencefalica

Andrea Salmaggi

1.1 LA DIFFUSIONE DEI TUMORI AL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

1.1.1 Meccanismo fisiopatologico macroscopico

La diffusione dei tumori al sistema nervoso centrale (SNC) avviene principalmente tramite disseminazione per via ematogena; le cellule neoplastiche circolanti vengono portate attraverso le arterie del collo (carotidi interne e vertebrali, queste ultime confluenti nell'arteria basilare) fino al circolo precapillare e capillare. Le condizioni emoreologiche spiegano la propensione delle metastasi a svilupparsi a partire da *foci* in questo settore del circolo.

Per quanto riguarda il midollo spinale, esso è sede di metastasi intraparenchimali assai più raramente; la sua vascularizzazione è fornita principalmente dalla arteria spinale anteriore (che origina dalle arterie vertebrali), dalla arteria di Adamkiewicz (solitamente originante dalla aorta toracica a livello di D11) e dai rami radicolari-midollari delle arterie segmentarie a origine dall'aorta toracica. Il flusso ematico rende conto della maggiore frequenza in assoluto delle metastasi a livello cerebrale, nonché della maggiore frequenza delle metastasi sovra-tentoriali rispetto a quelle sotto-tentoriali.

Una volta superata la barriera ematoencefalica, le cellule neoplastiche devono proliferare nel nuovo microambiente; la proliferazione oltre una certa distanza dal vaso richiede un rimodellamento finalizzato a favorire l'apporto di nutrienti alle cellule tumorali.

Un secondo meccanismo di diffusione metastatica al SNC è rappresentato dalla diffusione attraverso i vasi linfatici perinervosi che circondano i nervi cranici e che possono favorire il passaggio di cellule tumorali attraverso i forami della base cranica. In questi casi vi è più spesso un interessamento della dura madre, che viene infiltrata dalle

cellule tumorali, piuttosto che la formazione di metastasi intraparenchimali cerebrali.

Ancora diversa è la modalità di disseminazione con coinvolgimento degli spazi subaracnoidei ("carcinomatosi meningea"); in questo caso le cellule possono diffondere al *liquor* attraversando la barriera emato-liquorale a livello dei plessi corioidei; in alternativa, la disseminazione leptomeningea può avvenire per "rottura" di metastasi spinali/cerebrali, attraverso i nervi spinali e cranici, o, infine, attraverso i vasi aracnoidei.

Il meccanismo ematogeno postulato per la maggior parte delle metastasi cerebrali presuppone che cellule neoplastiche siano passate attraverso il filtro polmonare; il mancato riscontro di metastasi a tale livello in un discreto numero di casi (soprattutto di neoplasie pelviche, utero, prostata, colon) viene spiegato da un lato con la possibile presenza di una pervietà del forame ovale, dall'altro con la presenza di micrometastasi polmonari non evidenziabili neppure all'autopsia. Infine, una terza possibilità (non dimostrata formalmente) prevede il passaggio retrogrado attraverso il sistema venoso vertebrale (plesso di Batson) dal plesso venoso sacrale ai seni venosi cerebrali.

Le problematiche cliniche relative alle metastasi cerebrali sono di grande rilevanza; in assoluto, il numero maggiore di metastasi cerebrali origina dai tumori polmonari, seguiti dal carcinoma mammario; meno numerose sono le metastasi da carcinoma renale, melanoma, neoplasie del tratto digerente. Questo dato riflette l'epidemiologia delle neoplasie, mentre assai diversa è la propensione dei vari tumori a produrre metastasi cerebrali (in ordine decrescente melanomi, corioncarinomi, tumori polmonari e carcinoma mammario).

L'*imaging* delle lesioni tumorali secondarie a livello del sistema nervoso centrale si basa oggi sulla TAC senza e con mezzo di contrasto iodato e sul-

la risonanza magnetica nucleare prima e dopo introduzione per via venosa di gadolinio (quest'ultima più sensibile nell'evidenziare metastasi in fossa posteriore e metastasi multiple di piccole dimensioni).

Il *pattern* radiologico delle varie metastasi viene sviluppato a livello della trattazione sistematica; in linea generale va sottolineato che il "danno di barriera" evidenziabile con potenziamento dopo contrasto, è frequentemente ad orletto periferico di una lesione ipodensa alla TAC (ma nel 40% dei casi lievemente iperdensa) e iso-ipointensa nelle sequenze pesate in T2 alla RMN.

Nel caso di micrometastasi multiple (è il caso a volte dei secondarismi da tumori della mammella) non è raro che le lesioni siano visibili solo dopo introduzione di mezzo di contrasto.

La presenza di potenziamento dopo introduzione di mezzo di contrasto viene spesso considerata indice di "danno di barriera", e questa approssimazione è in buona misura accettabile purché si tenga presente il diverso peso molecolare, la modalità di passaggio dal compartimento intravascolare a quello interstiziale e da questo nuovamente a quello intravascolare o a quello intracellulare dei vari mezzi di contrasto utilizzati.

Infine, l'*imaging* delle diffusioni leptomeningeae a volte evidenzia unicamente alla RMN una minore evidenza dei solchi associata ad aumento di segnale nelle sequenze pesate in T2; altre volte sono presenti noduli leptomeningei iperintensi in T2 con *enhancement* dopo contrasto.

1.1.2 Meccanismo fisiopatologico a livello biochimico e molecolare

La distribuzione disomogenea delle metastasi cerebrali a seconda del tumore primitivo è nota da più di un secolo, fin dalle osservazioni di Paget nel 1889 (teoria "*seed and soil*") [1].

Nonostante tale osservazione sia stata formulata nel XIX secolo, solo recentemente si sta iniziando a chiarire parzialmente le basi biologiche del processo di metastatizzazione a livello cerebrale, anche grazie allo sviluppo delle conoscenze di immunologia e biologia molecolare.

Il processo di metastatizzazione è complesso e comporta una sequenza di eventi o fasi: la prima fase è costituita dal distacco della cellula dalla massa tumorale di origine, seguito dal passaggio all'interno dei vasi. Successivamente le cellule tumorali devono sopravvivere - all'interno del torrente circolatorio - alle difese immunitarie, per poi aderire all'endotelio dell'organo-bersaglio, attraversarlo, sopravvivere nel nuovo microambiente, proliferare e progressivamente invadere il tessuto

ospite, fornendosi di adeguato apporto sanguigno.

Ognuna di queste fasi è presupposto necessario, ma non sufficiente allo sviluppo di metastasi clinicamente rilevanti. Il microambiente dell'organo-bersaglio acquisisce in questo contesto una notevole rilevanza, interagendo dinamicamente con le caratteristiche biologiche intrinseche delle cellule metastatiche (che a loro volta non necessariamente riflettono in modo completo quelle del tumore primitivo).

Le prime fasi del processo di metastatizzazione (distacco dalla massa tumorale originaria, passaggio all'interno dei vasi, sopravvivenza all'attacco del sistema immunitario a livello del circolo) non risentono della specificità dell'organo-bersaglio; nella prima fase è coinvolta l'espressione della caderina E (una ridotta espressione di questa glicoproteina a livello della membrana cellulare predispone al distacco della cellula dal tumore di origine), mentre il passaggio all'interno del torrente circolatorio è mediato da interazioni tra integrine e sequenze sialyl-Lewis in grado di riconoscere contro-recettori sulla superficie dell'endotelio (selectine e VCAM-1) [2].

La difesa dall'attacco del sistema immunitario a livello del circolo si attua mediante meccanismi generali che comportano: a) ridotta espressione di molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (con conseguente riduzione della potenziale reazione immunitaria mediata da linfociti CD8 citotossici); b) ridotta espressione di molecole di superficie quali ICAM-1, in grado di stabilizzare l'eventuale legame tra linfociti T citotossici e la cellula tumorale; c) rilascio di molecole quali ICAM-1 solubile, con la conseguenza di saturare il contro-recettore presente sui linfociti prima che questi entrino in contatto con ICAM-1 presente sulla membrana della cellula tumorale.

Le potenziali specificità del meccanismo di metastatizzazione all'encefalo entrano in gioco a partire dalla fase di adesione delle cellule tumorali all'endotelio del microcircolo cerebrale, che è seguita dal passaggio attraverso la parete vasale e il complesso costituente la barriera ematoencefalica (cellula endoteliale, membrana basale, pedicelli astrocitari), nonché dalla successiva migrazione nel contesto del parenchima cerebrale, proliferazione cellulare e - oltre una certa dimensione - adeguamento della vascolarizzazione alle esigenze della metastasi con rimaneggiamento del circolo locale.

Una elevata espressione dell'integrina alfa β 1 è stata riscontrata in un sottoclone con particolare capacità di metastatizzare all'encefalo di una linea di neoplasia polmonare non a piccole cellule [3]. D'altro canto, una ridotta espressione di caderina E (implicata nella reciproca adesione tra le cellule costituenti la neoplasia di origine) è stata im-

plicata nella propensione metastatica: questo meccanismo agisce in modo non organo-specifico.

Nelle cellule di melanoma metastatizzanti al cervello, le neurotrofine possono promuovere la degradazione di componenti della matrice extracellulare, incrementando la produzione di enzimi proteolitici (eparinasi) e, in accordo con questa ipotesi, sono state riscontrate aumentate concentrazioni di neurotrofine a livello dell'interfaccia tumore-cervello in metastasi di melanoma umano [4].

Nelle metastasi cerebrali provenienti da vari tumori primitivi sono fortemente espressi gli enzimi proteolitici MMP-2 e MMP-9 (metalloproteasi della matrice); un inibitore tessutale delle MMP (TIMP-1) può ridurre la capacità di infiltrazione delle cellule tumorali nel parenchima cerebrale.

La molecola CD44 regola l'adesione di cellule neoplastiche circolanti all'endotelio dell'organo bersaglio; l'espressione di CD44 è stata riscontrata aumentata nel 48% delle metastasi cerebrali, in particolare in quelle provenienti da tumori della tiroide, cute e mammella [5].

Per quanto riguarda la vascolarizzazione della metastasi, la produzione di VEGF *in situ* nel parenchima cerebrale da parte delle cellule tumorali è necessaria ancorché non sufficiente al pieno sviluppo delle metastasi. È importante a questo proposito ricordare che studi recenti sottolineano che la densità dei microvasi non necessariamente riflette *in toto* i meccanismi di rimaneggiamento vascolare locale nelle metastasi cerebrali; in effetti, un aumento della densità dei microvasi è il risultato

di una angiogenesi derivante da "sprouting" di capillari preesistenti; tuttavia nelle metastasi cerebrali il meccanismo preponderante è probabilmente quello della angioectasia, e cioè della dilatazione di vasi conseguente a proliferazione intraluminale delle cellule endoteliali [1].

Infine, sono stati identificati numerosi geni definiti soppressori delle metastasi (*metastasi suppressor genes*, MSGs), distinti dagli oncogeni. Tra questi, il gene Nm23 è stato posto in relazione allo sviluppo di metastasi cerebrale da melanoma (una ridotta espressione del gene sarebbe correlata a maggiore frequenza di metastatizzazione) [6]. Anche il gene MKK4 (che codifica per la protein-chinasi MAPK) è un soppressore della metastatizzazione nel tumore della prostata e nel cancro ovarico. Alcuni dei geni soppressori della metastatizzazione vanno incontro a fenomeni di "gene silencing" piuttosto che di mutazione; questa osservazione pone in risalto il possibile ruolo della metilazione e/o della acetilazione degli istoni nella modulazione della espressione e funzione di questi geni.

1.1.3 La barriera ematoencefalica come filtro attivo

Dal punto di vista della anatomia funzionale della barriera ematoencefalica (BEE) (Fig. 1), va sottolineato che la sua composizione (monostato di cellule endoteliali prive di fenestrature e collegate da *tight junctions*, con scarsa attività pinocitotica,

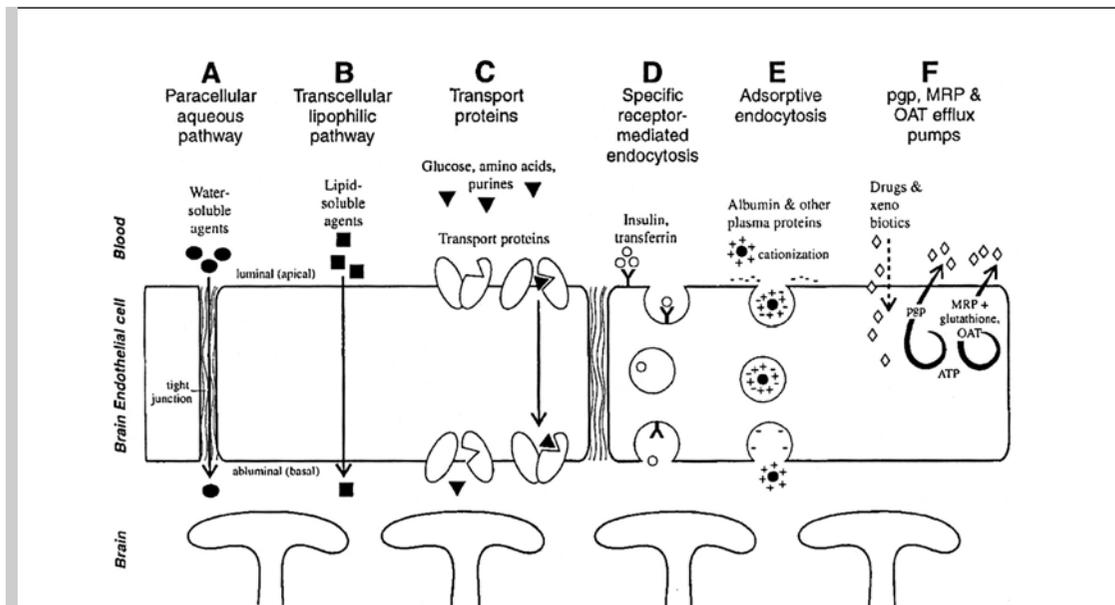


Fig. 1. Rappresentazione schematica dei diversi meccanismi che regolano il passaggio di diversi tipi di sostanze e soluti attraverso la barriera ematoencefalica (riprodotta da [7])

membrana basale, periciti e pedicelli astrocitari) non è omogenea in ogni parte del SNC: in particolare, è noto da decenni che la BEE è permissiva al passaggio di coloranti (quindi più permeabile) in alcune sedi (in particolare organi periventricolari quali la ghiandola pineale, l'ipofisi, l'eminenza mediana, l'area postrema, l'organo subfornicale, l'organo subcommissurale e l'organo vascolare della lamina terminale) [7]. Il correlato morfologico di questa diversità funzionale è rappresentato dalla mancanza di *tight junctions*; tuttavia, l'esperienza clinica e radiologica dimostra che non vi è una maggiore facilità a metastatizzare in queste sedi. La assenza di *tight junctions* non sembra quindi di particolare rilevanza nel favorire il processo selettivo di metastatizzazione a livello del distretto encefalico.

Anche a livello dei plessi corioidei (le strutture vascolo-connettivali deputate alla produzione del liquido cefalorachidiano), le cellule endoteliali dei capillari non sono provviste di *tight junctions*; tuttavia, le *tight junctions* sono presenti tra le cellule cuboidali dell'epitelio corioideo, all'interfaccia con il *liquor*.

La considerevole mole di lavori che negli ultimi 20 anni hanno affrontato la specificità dell'endotelio del microcircolo cerebrale ha evidenziato alcune caratteristiche:

1. le cellule endoteliali del microcircolo cerebrale esprimono l'enzima gamma-glutamyl-transpeptidasi a differenza di altre cellule endoteliali;
2. sono in grado di effettuare l'*uptake* di lipoproteine a bassa densità (diacetil-LDL);
3. esprimono più basse concentrazioni di alcune molecole di adesione sulla membrana in condizioni basali (rispetto a endotelio di grossi vasi), ma ne esprimono di più dopo stimolo con citochine pro-infiammatorie quali TNF-alfa e IFN-gamma;
4. le cellule endoteliali del microcircolo cerebrale non sono efficaci nella presentazione di (auto)antigeni a cellule immunitarie;
5. le cellule endoteliali del microcircolo endoteliale sono in grado di produrre una serie di citochine proinfiammatorie (IL6, IL1beta, etc) dopo adeguati stimoli;
6. le cellule endoteliali del microcircolo cerebrale esprimono e producono chemochine e recettori per chemochine (ad esempio, sono in grado di produrre CXCL12 e di esprimere il suo recettore, CXCR4, nonché di produrre MIG e I-TAC).

In particolare quest'ultimo ambito della ricerca immunologica è in rapido sviluppo.

È stato infatti dimostrato che le cellule tumorali esprimono in modo differenziato recettori per le chemochine; ad esempio, i recettori CXCR4 e CXCR2 sono altamente espressi da linee di carci-

noma mammario, mentre linee di melanoma esprimono CXCR4, ma anche CCR7 e CCR10.

Questi dati hanno fatto ipotizzare che diversità organo-specifiche nel *pattern* di espressione di chemochine possano essere in parte alla base della differente propensione di diversi tumori a metastatizzare nei vari organi.

Esperimenti condotti in modelli sperimentali hanno dato forte sostegno a questa ipotesi; in particolare, cellule di melanoma murino esprimenti CCR7 hanno prodotto metastasi linfonodali dopo iniezione nella pianta del piede con efficienza 700 volte superiore a quanto ottenuto con cellule di melanoma CCR7-negative. È noto che le cellule endoteliali linfatiche e gli organi linfatici secondari sono ricchi di CCL21 (la chemochina il cui recettore è CCR7). D'altro canto, le cellule endoteliali polmonari esprimono CXCL12 (il cui recettore è CXCR4); esperimenti condotti su topi SCID iniettati con cellule di carcinoma mammario umano hanno evidenziato che il trattamento con anticorpi anti-CXCR4 era in grado di ridurre significativamente le lesioni tumorali a livello del polmone. Inoltre, l'aumento di espressione di CXCR4 era in grado di aumentare l'entità dell'accumulo di cellule tumorali nell'organo-bersaglio.

Infine, l'interazione tra il recettore CCR10 e la chemochina CCL27 ha un ruolo favorente la disseminazione cutanea nei melanomi [8].

L'interesse che questi studi hanno destato non deve tuttavia fare trascurare la rilevanza di tutti gli altri fattori coinvolti nel processo di metastatizzazione: in effetti, le potenziali applicazioni cliniche delle conoscenze in questo ambito sono di assoluta importanza.

L'utilizzo di *markers* molecolari nella stadiazione delle neoplasie polmonari non a piccole cellule di stadio I è stato ad esempio dimostrato potenzialmente di interesse in modelli prognostici retrospettivi; in particolare, la valutazione immunostochimica di p53, erbB2, fattore VIII, EphA2, caderina E, UPA, recettore per UPA, e PAI è risultata in grado di predire il rischio di metastasi polmonari isolate [9]. È evidente che studi di questo tipo - da validare nell'ambito di *follow-up* prospettici in ampie popolazioni di pazienti - sono fondamentali nel processo di selezione di sottogruppi di pazienti stratificati per il rischio specifico di metastasi cerebrali, e quindi candidati a terapie profilattiche e/o *follow-up* clinicoradiologico più intenso.

1.2 IMPLICAZIONI PER EFFICACIA E TOSSICITÀ DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE

La barriera ematoencefalica costituisce una rilevante limitazione al raggiungimento di adeguate concentrazioni citotossiche di farmaci antitumorali som-

ministrati per via sistemica all'interno di tumori primitivi o secondari del sistema nervoso centrale.

In linea generale, i tradizionali farmaci chemioterapici utilizzati nella terapia dei tumori presentano un passaggio attraverso la BEE molto modesto, con un certo vantaggio per i farmaci più liposolubili quali le nitrosuree. Tuttavia, come bene analizzato nel fondamentale contributo di Groothuis [10], la permeabilità della barriera nel contesto dei tumori cerebrali è assai variabile.

La estrapolazione di dati ottenuti in condizioni di BEE intatta può quindi portare a sottostimare il potenziale impatto di terapie farmacologiche somministrate per via sistemica.

D'altro canto, si può verificare anche il caso opposto, in quei tumori nei quali le caratteristiche della vascolarizzazione e della barriera ematotumorale sono "restrittive" come per il tessuto normale.

1.2.1 Barriera sangue-tumore-sistema nervoso centrale

La maggior parte dei lavori su questi aspetti è stata condotta sui gliomi maligni, le cui caratteristiche non necessariamente riflettono quelle delle metastasi cerebrali; tuttavia, alcuni concetti generali possono essere utilmente ricordati: il primo è che - nel contesto dei tumori cerebrali - la popolazione dei microvasi è spesso eterogenea; Schlageter *et al.* [11] hanno dimostrato elegantemente la presenza di 3 distinte popolazioni di microvasi in gliomi sperimentali, la prima caratterizzata da capillari continui e non fenestrati come riscontrato nel cervello normale, la seconda caratterizzata da capillari continui e fenestrati, la terza da capillari con ampi intervalli tra le singole cellule endoteliali. Gli autori di questo lavoro hanno dimostrato la presenza di un *pattern* del primo o secondo o terzo tipo nei gliomi sperimentali, sottolineando anche la correlazione tra la permeabilità e la presenza di *enhancement* dopo somministrazione di mezzi di contrasto utilizzati per l'*imaging* dei tumori nell'uomo.

Nelle metastasi cerebrali, la *review* di Fidler [1] illustra in dettaglio la relazione tra la permeabilità della barriera e le dimensioni della metastasi; le metastasi con diametro superiore a 0,25 mm presentano alterazione della barriera, diversamente da quelle di dimensioni inferiori. Gli studi patologici hanno inoltre mostrato che nel contesto delle metastasi cerebrali la densità di microvasi è ridotta rispetto al tessuto cerebrale sano, essendo l'apporto sanguigno assicurato da vasi di maggiori dimensioni che presentano fenomeni di proliferazione endoteliale intravascolare e di angioectasia (ovvero "*non-sprouting angiogenesis*"), in buona misura dipendenti dall'azione di VEGF.

1.2.2 Terapie antineoplastiche e manipolazioni della BEE

Negli ultimi anni si sono sviluppati approcci terapeutici diversi dai convenzionali chemioterapici; le sostanze utilizzate sono diverse, da anticorpi monoclonali diretti contro recettori specifici delle cellule tumorali (coniugati o meno a sostanze con potenziale effetto citotossico sul *target*), a immunoterapie con citochine, a inibitori di molecole di adesione-integrine, fino all'utilizzo di sequenze di genoma "*anti-sense*" per fattori di crescita o all'utilizzo di approcci complessi di immunoterapia cellulare-umorale. È evidente che questi approcci comportano ognuno uno specifico studio delle modalità ottimali di somministrazione della/e sostanza/e utilizzate, tenendo presente l'impatto della barriera emato-tumorale sul raggiungimento del bersaglio da parte delle terapie. Per alcuni di questi trattamenti si giunge a delineare come ottimale la somministrazione loco-regionale, che permette di superare la barriera emato-tumorale raggiungendo il bersaglio con metodiche quali la "*convection-enhanced delivery*".

Un altro punto di fondamentale rilievo per quanto riguarda l'efficacia della chemioterapia sistemica nei tumori (comprese le metastasi) del sistema nervoso centrale è rappresentato dalle molecole di chemioresistenza espresse a livello dell'endotelio e/o delle cellule tumorali.

La presenza infatti di meccanismi attivi di estrusione di farmaci dall'endotelio e/o dalla cellula neoplastica costituisce un fattore di fondamentale importanza nel raggiungimento dell'effetto terapeutico desiderato, che si somma a quelle che sono le barriere anatomico-funzionali aspecifiche all'ingresso di farmaci nel SNC.

A livello dell'endotelio cerebrale umano vari studi hanno dimostrato la espressione della glicoproteina P (Pgp); questa molecola riconosce farmaci a struttura molecolare diversa, quali vincristina, etoposide, doxorubicina e altri [12,13]; la Pgp appartiene alla famiglia delle proteine ABC (*ATP-binding cassette*), che comprende la famiglia di proteine associate a MDR. Tra queste ultime, MRP1, MRP3 e MRP5 sono state dimostrate a livello della barriera emato-encefalica dove svolgono un ruolo nel mantenimento dell'omeostasi e nella difesa nei confronti di agenti tossici.

Studi *in vitro* hanno dimostrato l'attività funzionale e il possibile ruolo nella resistenza a doxorubicina, etoposide, cisplatino e vincristina di MRP1 [14-16] e quello di Pgp nella resistenza a ACNU, cisplatino e vincristina [17].

L'espressione di MRP1 e MRP5 è stata riscontrata mediante immunisto chimica a livello del-

l'endotelio cerebrale umano, con minore espressione di Pgp e MRP3 [18].

Il riscontro di queste molecole pone il problema di come inibire la loro funzione al fine di ottenere concentrazioni locali citotossiche del/dei farmaco/i desiderati.

Questa "manipolazione" è stata oggetto di un recente incontro internazionale [19]; in questa sede sono emersi dati rilevanti con l'utilizzo di inibitori della pompa Pgp (Valspodar - PSC 833) e somministrazione di Paclitaxel in un modello sperimentale di glioblastoma. Va tuttavia ricordato che i sistemi di estrusione mediati da Pgp e dalle molecole MRP sono importanti nel proteggere il sistema nervoso sano da tossicità esogena; è quindi importante cercare se possibile di limitare la manipolazione ai settori di interesse.

Analoghe considerazioni possono applicarsi alla manipolazione della BEE al fine di favorire il passaggio di chemioterapici; l'infusione di sostanze a tale scopo può avvenire per via venosa (in questo caso con selettività distrettuale nulla) oppure per via intra-arteriosa.

In generale tali metodiche non hanno trovato applicazione clinica su larga scala; la manipolazione con infusione per via intra-arteriosa per ovvie considerazioni di rapporto costi-rischi/benefici (ancor meno favorevole nel caso di pazienti con metastasi cerebrali che presentano una prognosi di sopravvivenza tale da mettere in primo piano la qualità di vita), quella per via venosa per mancanza di dati di efficacia convincenti.

La barriera può essere manipolata con infusione intra-arteriosa di una soluzione iper-osmolare quale il mannitolo, seguita dalla somministrazione anch'essa per via arteriosa di un farmaco; tuttavia, studi recenti dimostrano che l'effetto di alterazione funzionale della barriera è più marcato e protratto nel parenchima cerebrale sano che nel tessuto tumorale. Diversamente da quanto accade per il mannitolo, l'infusione intra-arteriosa di RMP-7 (una bradichinina già utilizzata in vari *trials* clinici) parrebbe indurre una transitoria alterazione della funzionalità della barriera a livello del tumore e non del tessuto sano circostante.

1.2.3 Somministrazioni intratecali

Un caso del tutto particolare è quello della veicolazione di farmaci al bersaglio nel contesto di disseminazioni leptomeningee di tumori sistemici; teoricamente, il trattamento con farmaci per via intratecale (metotressate, citarabina, tiotepa) permette il raggiungimento di concentrazioni locali più elevate con minori effetti collaterali sistemici; tuttavia [20] anche i farmaci somministrati per via

intratecale possono con difficoltà raggiungere la profondità dei solchi cerebrali, gli spazi di Virchow-Robin, le guaine delle radici nervose; inoltre, il flusso liquorale - in particolare a livello ventricolare - porta a una rapida *clearance* del farmaco dal *liquor*.

Il metotressate intratecale ha un'emivita di 4,5 ore e mantiene concentrazioni citotossiche per circa 4 giorni.

La citarabina ha un'emivita nel *liquor* di 3,5 ore ed è eliminata in 1-2 giorni; è disponibile un preparato Depot (Depocyt, Chiron, Ca) che grazie al legame con liposomi con rilascio protratto del farmaco permette di ottenere livelli terapeutici fino a 28 giorni.

Infine il tiotepa è il farmaco con più breve emivita e viene eliminato del tutto entro 4 ore.

Si veda il capitolo 4 per il caso del trattamento della disseminazione metastatica meningea e della sua strategia di trattamento.

1.2.4 Protezione dalla tossicità cerebrale di farmaci chemioterapici

Speculare al problema della veicolazione delle massime concentrazioni possibili del farmaco desiderato nella sede-bersaglio è il problema della chemo-protezione, particolarmente avvertito nel caso dei tumori pediatrici e per quanto riguarda la prevenzione della ototossicità. Le interessanti premesse sul possibile ruolo protettivo da parte di amifostina non hanno trovato conferma in un recente protocollo oncologico infantile, forse a causa del ridotto passaggio di amifostina attraverso una BEE e una barriera sangue-orecchio interno intatte.

Sono stati proposti quindi un *trial* di fase I che prevede la protezione del cervello normale di bambini dalla radioterapia con l'utilizzo dell'amifostina intratecale, ed un *trial* di fase III in cui la somministrazione ritardata di tiosolfato di sodio dopo cis-platino ha lo scopo di ottenere una otoprotezione in bambini con neoplasie maligne.

BIBLIOGRAFIA

1. Fidler I, Yano S, Zhang R et al (2002) The seed and soil hypothesis: vascularization and brain metastases. *Lancet Oncol* 3:53-57
2. Nathoo N, Chahlavi A, Barnett GH, Toms SA (2005) Pathobiology of brain metastases. *J Clin Pathol* 58:237-242
3. Yoshimasu T, Sakurai T, Oura S et al (2004) Increased expression of integrin $\alpha 3\beta 1$ in highly brain metastatic subclone of a human non-small cell lung cancer line. *Cancer Sci* 95:142-148
4. Denkins Y, Reiland J, Roy M et al (2004) Brain me-

- tastases in melanoma: roles of neurotrophins. *Neuro-oncol* 6:154-165
5. Harabin-Slowinska M, Slowinski J, Konecki J, Mrowka R (1998) Expression of adhesion molecule CD44 in metastatic brain tumors. *Folia Neuropathol* 36:179-184
 6. Sarris M, Scolyer RA, Konopka M et al (2004) Cytoplasmic expression of nm23 predicts the potential for cerebral metastasis in patients with primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 14:23-27
 7. Neuwelt EA (2004) Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery* 54:131-142
 8. Murakami T, Cardones AR, Hwang ST (2004) Chemokine receptors and melanoma metastasis. *J Dermatol Sci* 36:71-78
 9. D'Amico T, Aloia TA, Moore M-BH et al (2001) Predicting the sites of metastases from lung cancer using molecular biologic markers. *Ann Thorac Surg* 72:1144-1148
 10. Groothuis DR (2000) The blood-brain and blood-tumor barriers: a review of strategies for increasing drug delivery. *Neuro-oncol* 2:45-59
 11. Schlageter KE, Molnar P, Lapin GD, Groothuis DR (1999) Microvessel organization and structure in experimental brain tumors: microvessel populations with distinctive structural and functional properties. *Microvasc Res* 58:312-328
 12. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D et al (1989) Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain-barrier sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:695-698
 13. Sun H, Dai H, Shaik N, Elmquist WF (2003) Drug efflux transporters in the CNS. *Adv Drug Deliv Rev* 55:83-105
 14. Mohri M, Nitta H, Yamashita J (2000) Expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) in human gliomas. *J Neurooncol* 49:105-115
 15. Benyahia B, Huguet S, Decleves X et al (2004) Multidrug resistance-associated protein MRP1 expression in human gliomas: chemosensitization to vincristine and etoposide by indomethacin in human glioma cell lines overexpressing MRP1. *J Neurooncol* 66:65-70
 16. Abe T, Hasegawa S, Taniguchi K et al (1994) Possible involvement of multidrug-resistance-associated protein (MRP) gene expression in spontaneous drug resistance to vincristine, etoposide and adriamycin in human glioma cells. *Int J Cancer* 58:860-864
 17. Kiwit JC, Hertle A, Matuschek AE (1994) Reversal of chemoresistance in malignant gliomas by calcium antagonists: correlation with the expression of multidrug-resistant p-glycoprotein. *J Neurosurg* 81:587-594
 18. Calatuzzolo C, Gelati M, Ciusani E et al (2005) Expression of drug resistance proteins Pgp, MRP1, MRP3, MRP5 and GST-p in human glioma. *J Neurooncol* 74:113-121
 19. Doolittle ND, Abrey LE, Bleyer WA et al (2005) New frontiers in translational research in Neuro-oncology and the blood-brain barrier: report of the tenth annual blood-brain-barrier disruption consortium meeting. *Clin Cancer Res* 11:421-428
 20. Demopoulos A (2004) Leptomeningeal metastases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4:196-204