

Per tumore o neoplasia si intende una neoformazione di tessuto costituita da cellule "atipiche" e caratterizzata da accrescimento autonomo, progressivo e afinalistico.

Il tumore è dunque un tessuto diverso dal normale, nel quale le cellule sono disposte disordinatamente e appaiono modificate per forma, composizione chimica e comportamento.

L'accrescimento del tumore è autonomo, poiché le cellule che lo costituiscono si moltiplicano indefinitamente, senza alcun rispetto delle leggi biologiche che, nei tessuti sani, controllano, regolano i processi di divisione cellulare. Perciò il tumore, una volta costituito, cresce in modo progressivo, senza alcun rispetto per i tessuti sani circostanti, che, anzi, vengono compressi, spostati, invasi e distrutti (Figura 1).

La proliferazione cellulare di natura neoplastica, inoltre, non persegue alcuna finalità, poiché manca di un piano organizzativo e può condurre, nel caso dei tumori maligni, alla morte del paziente.

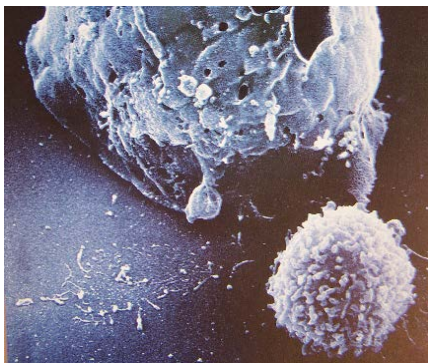


Figura 1 - Una grossa cellula tumorale che viene affrontata da una piccola cellula del sistema immunitario.

Tumori maligni e benigni

I tumori vengono distinti in due grosse categorie: i tumori maligni, che conducono più o meno rapidamente a morte, e i tumori benigni, che, in genere, non hanno un destino altrettanto infausto.

I **tumori maligni** si sviluppano, in genere, rapidamente; hanno un **accrescimento** di tipo **infiltrativo**; le cellule che li costituiscono si espandono infiltrandosi negli spazi in cui trovano minor resistenza e formano propaggini fortemente radicate nel tessuto sano, che viene invaso e distrutto. Si può paragonare tale accrescimento a una macchia di inchiostro che si espande in un pezzo di stoffa, infiltrandosi tra le fibre del tessuto. In questa loro espansione, le cellule tumorali possono penetrare nei vasi sanguigni o linfatici e, trasportate dal flusso sanguigno o linfatico, dare **metastasi**, localizzazione e riproduzione del tumore in altri organi, a distanza della sede primitiva di origine. Infine, i tumori maligni, se non curati, oltre a provocare danni diretti agli organi che vengono invasi, determinano una progressiva perdita di peso, un grave e progressivo deperimento organico, chiamato **cachessia**, che porta il paziente alla morte.

I **tumori benigni**, invece, si sviluppano, in genere, lentamente, con un **accrescimento** di tipo **espansivo**, come un pallone che si gonfia; non si infiltrano nei tessuti circostanti, ma restano ben delimitati e non danno metastasi, né cachessia. Generalmente, non portano alla morte, anche se provocano disturbi per la compressione degli organi circostanti o perché generano ostruzioni (se insorgono all'interno di organi cavi). Alcuni tumori benigni possono tuttavia portare alla morte, se si sviluppano in sedi particolari: per esempio, quelli all'interno della scatola cranica, espandendosi, possono comprimere il cervello; un tumore benigno all'interno delle cavità cardiache (fortunatamente raro), può ostruire il normale flusso sanguigno e provocare morte; ancora, i tumori benigni che derivano da cellule che producono ormoni, determinano squilibri ormonali gravi, legati all'eccessiva produzione di ormoni da parte delle cellule tumorali.

Nelle fasi iniziali, per differenziare un tumore benigno da uno maligno, è opportuno effettuare una **biopsia**, ossia un prelievo di un frammento del tumore, che deve essere poi esaminato al microscopio (**esame istologico**): le cellule maligne sono in genere diverse dalle cellule normali, mentre le cellule dei tumori benigni sono spesso simili a quelle "sane" dalle quali derivano.

L'alterazione della forma (e funzione) delle cellule maligne è detta **displasia** e, se di grado marcato, **anaplasia**. Si tratta di un processo regressivo, nel quale le cellule che si erano specializzate verso le funzioni dell'organo di cui sono entrate a far parte nel periodo embrionale ("differenziandosi" anche nella loro forma) si modificano ora in senso inverso, cioè "si differenziano" e assumono una forma diversa da quella che avevano acquisito nella specializzazione.

L'esame istologico (Figura 2) consente, inoltre, nel caso dei tumori maligni, di verificare il grado di infiltrazione, ossia l'estensione del tumore nei tessuti circostanti (**stadiazione**).



Figura 2 - Dopo aver prelevato un campione del tessuto da esaminare (in alto) questo viene sezionato con recisione con un microtomo per essere poi esaminato dal punto di vista istologico (in basso).

Classificazione TNM

È molto importante avere una precisa idea dell'estensione del tumore per valutare il tipo di intervento da effettuare: quando sono presenti metastasi ai linfonodi o ad altri organi, il solo intervento chirurgico di asportazione del tumore "primitivo" non risolve il problema, perché le metastasi continueranno ad accrescersi nelle altre sedi e la malattia progredirà inevitabilmente.

In questi casi verranno tentati trattamenti di chemioterapia per colpire le cellule tumorali diffuse nei vari organi.

L'estensione del tumore viene valutata con la classificazione **TNM**:

- **T** indica le dimensioni del tumore e varia da T0 (assenza di tumore) a Tis (tumore in situ: tumore limitato agli strati più superficiali), poi T1, T2, fino a T4 (tumore esteso che invade importanti organi circostanti);
- **N** indica i linfonodi coinvolti (un tumore tende infatti a invadere i vasi linfatici e raggiungere i linfonodi vicini e nel tempo si estende a linfonodi più lontani) e varia da N0 (linfonodi non invasi) a N3 (invasione di linfonodi anche distanti dalla sede del tumore);
- **M** indica la presenza (M1) o assenza (M0) di metastasi a distanza (quando altri organi vengono invasi da cellule tumorali trasportate dal flusso sanguigno: se una cellula tumorale riesce a penetrare nel sangue, viene trasportata in altri organi).

Valutati questi tre parametri, la gravità del tumore viene classificata in stadi, dallo Stadio 0 (tumore in situ, senza coinvolgimento dei linfonodi né metastasi) fino allo Stadio IV, più grave (quando sono presenti metastasi).

Per esempio, per i tumori del polmone:

Raggruppamento in stadi	
Stadio 0	Tis
Stadio IA	T1 N0 M0
Stadio IB	T2 N0 M0
Stadio IIA	T1 N1 M0
Stadio IIB	T3 N0 M0 oppure T2 N1 M0
Stadio IIIA	T3 N1 M0 oppure T1-3 N2 M0
Stadio IIIB	T4 ogni N M0
Stadio IV	ogni T, ogni N M1



Uno dei principali effetti collaterali della chemioterapia è la perdita dei capelli.

Le cause dei tumori

Non è possibile individuare una sola causa per tutti i vari tipi di tumori; perciò si afferma generalmente che la causa dei tumori non è nota. Tuttavia, sono ben noti numerosi fattori, detti **fattori di rischio**, che agendo singolarmente, o in associazione tra loro, possono favorire l'insorgenza dei tumori.

L'esposizione a un fattore di rischio non determina necessariamente l'instaurarsi della malattia, ma ne aumenta la probabilità.

Per esempio, il fumo di sigaretta è un fattore di rischio per il cancro al polmone e chi fuma ha una probabilità di morire di cancro al polmone 10 volte più alta di un non fumatore (Figura 3).

Tra l'esposizione a un fattore di rischio e l'insorgenza della malattia passa molto tempo, spesso anni (fino a 30-40 anni).

Per questo motivo, il rapporto di causa-effetto tra fattori di rischio e malattia spesso viene sottovalutato: i fumatori sanno che il fumo fa male, ma poiché il cancro non viene subito dopo aver finito un pacchetto di sigarette, il fumatore è portato a negare la pericolosità della sua cattiva abitudine (il fumo), appellandosi al fatto che muoiono di cancro ai polmoni anche i non fumatori. Eppure il fatto che i morti di cancro al polmone siano 10 volte di più tra i fumatori rispetto ai non fumatori dovrebbe far riflettere!

Un tumore è il risultato di una disordinata e incontrollata proliferazione di cellule "atipiche", che derivano tutte da un'unica cellula "impazzita", che non "sente" più (cioè perde) i meccanismi di controllo della sua riproduzione e, perciò, si riproduce all'infinito. La "pazzia" di questa cellula, la modifica-

zione del suo comportamento è il risultato di una **mutazione genica**, ossia di una modificazione del DNA dei cromosomi della cellula.

Una mutazione genica comporta la modificazione della caratteristica (carattere) della cellula controllata dal gene che si modifica. Se il gene modificato è quello che controlla i meccanismi di riproduzione cellulare, la cellula si trasforma in una cellula tumorale, che si riproduce all'infinito.

Nelle cellule tumorali possiamo individuare due tipi di alterazioni (mutazioni) dei geni che controllano la riproduzione cellulare:

- una mutazione può riguardare geni che stimolano la riproduzione (**proto-oncogeni**) e che per effetto della mutazione si trasformano in **oncogeni**, geni che stimolano la riproduzione cellulare tumorale, all'infinito;
- un'altra mutazione può invece riguardare i geni che normalmente frenano la riproduzione cellulare, detti **geni oncosoppressori**: la mutazione di questi geni li rende inattivi e così la riproduzione cellulare non è più sottoposta ai normali controlli e la cellula dà origine a un tumore.

Una singola mutazione non genera una cellula tumorale: perché si possa sviluppare una cellula tumorale maligna, devono verificarsi almeno 4-5 mutazioni successive di questi geni regolatori della riproduzione cellulare.

Fortunatamente, perché un tumore possa svilupparsi, non è sufficiente che una singola cellula si trasformi in cellula tumorale: il nostro **sistema di difesa immunitario** interviene per impedire la riproduzione delle cellule tumorali che riconosce come estranee. Perciò, accanto alla trasformazione della cellula in senso tumorale, perché si verifichi un tumore occorre che la neoplasia "sfugga" al controllo del sistema immunitario.

Virus e tumori

Nell'essere umano, per pochi tumori è dimostrata un'origine virale: le verruche (tumori benigni), il linfoma di Burkitt e pochi altri (alcune leucemie). Pur essendovi tumori di origine virale (anche contagiosi, come le verruche), possiamo escludere, in genere, la contagiosità dei tumori: infatti, se fossero contagiosi, si dovrebbero diffondere come le malattie infettive, cosa che invece non si verifica (Figura 4).

Sono comunque di origine virale il carcinoma del collo dell'utero (causato dal papillomavirus, contro il quale esiste un vaccino) e il cancro al fegato (epatocarcinoma), collegato in più del 70% dei casi all'infezione da HCV (virus dell'epatite C) e, in un numero minore di casi, all'HBV (virus dell'epatite B). Mentre esiste un vaccino contro l'HBV (obbligatorio per tutti i nati dal 1991), non esiste, invece, alcun vaccino contro l'HCV; fortunatamente negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi farmaci antivirali in grado di sconfiggere l'infezione da HIV.



Figura 3 - L'incidenza dei tumori al polmone è 10 volte maggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori.



Figura 4 - Le fastidiose verruche sono tumori di origine virale, fortunatamente facilmente eliminabili.

Le mutazioni genetiche e il DNA

Le mutazioni genetiche si verificano più frequentemente durante il processo di moltiplicazione cellulare, perché proprio durante questo processo si deve formare una copia del DNA: un errore nella “copiatrice” del DNA comporta la formazione di una cellula trasformata, con DNA mutato.

Le mutazioni possono essere legate a **errori casuali** nella copiatura del DNA, oppure a errori determinati dalla presenza di **sostanze chimiche**, dette **mutagene** (generatrici di mutazioni) o **cancerogene** (se la mutazione fa insorgere il cancro); ancora, sono causa di mutazioni le **radiazioni** (sia quelle eccitanti, come i raggi ultravioletti, sia quelle ionizzanti, come i raggi X e gamma); infine, alcuni tumori possono essere provocati da **virus** particolari, detti **oncogeni**, che sono in grado di legare il loro DNA al DNA della cellula, che risulterà perciò “trasformato”.

L'eccessiva esposizione alle radiazioni, come nel caso dei raggi del sole o come nel caso di professioni come quella del radiologo, possono rappresentare un rischio per la salute.



Tutti i fattori che agiscono determinando mutazioni del DNA tali da trasformare una cellula sana in una cellula tumorale sono detti **fattori trasformanti o cancerogeni**.

Altri fattori favoriscono indirettamente la comparsa dei tumori, perché stimolano a lungo le cellule a riprodursi: se le cellule si riproducono più frequentemente del normale, aumentano le probabilità di commettere errori casuali nella copiatura del DNA e, inoltre, se le cellule che vengono “super-stimate” sono già cellule trasformate, il tumore insorge più in fretta.

I fattori che stimolano le cellule alla riproduzione, favorendo indirettamente la formazione dei tumori (senza un'azione diretta sul DNA) sono detti **fattori favorenti o co-cancerogeni**. Tra questi ricordiamo i fattori irritativi e gli ormoni.

Fattori irritativi. Stimoli irritativi ripetuti più volte portano alla distru-

zione, nei tessuti, di alcune cellule; le cellule sopravvissute sono stimolate alla riproduzione, per compensare le perdite subite. Se questa sollecitazione diventa cronica, può essere favorita l'insorgenza di tumori. Possono avere azione irritante:

- **stimoli meccanici:** ad esempio lo sfregamento continuo di un dente spezzato o di una protesi mal costruita contro la mucosa della guancia;
- **sostanze chimiche:** le sostanze chimiche che possono avere azione irritante sono moltissime: le troviamo nell'aria, per effetto dell'inquinamento atmosferico; nel fumo di sigaretta; nell'acqua che beviamo ecc. (Figura 5);
- le **radiazioni:** come abbiamo detto, le radiazioni possono avere azione trasformante sul DNA delle cellule, ma anche azione irritante e lesiva.

Del resto, anche il fumo di sigaretta contiene sia sostanze ad azione trasformante sia sostanze ad azione irritante; l'azione combinata dei fattori irritanti e di quelli trasformanti rendono sia le radiazioni sia il fumo di sigaretta pericolosi fattori di rischio di tumori.



Figura 5 - L'esposizione a sostanze chimiche irritanti rappresenta uno tra i più importanti fattori di rischio per l'insorgenza dei tumori. Per questo, in alcune lavorazioni pericolose vengono prese precauzioni particolari (tute, guanti, mascherine ecc.) per proteggere i lavoratori.

I tumori

Ormoni. Alcuni tumori sono detti **ormono-dipendenti**, perché il loro accrescimento è favorito da stimoli ormonali. Tra questi ricordiamo i tumori della mammella, dell'utero e delle ovaie, che possono essere favoriti dagli ormoni estrogeni: per questo motivo la pillola anticoncezionale, che contiene piccole quantità di estrogeni (e di progesterone) è controindicata per le portatrici di tali tumori o di alterazioni pre-cancerose agli organi suddetti; l'aggiunta di estrogeni all'alimentazione degli animali da allevamento, che permette di ottenere carni "gonfiate" di acqua, oltre a una frode commerciale (si vende acqua al prezzo della carne) è anche un grave attentato alla nostra salute, perché le carni che derivano da questi animali possono contenere estrogeni in quantità tale da aumentare il rischio di insorgenza dei tumori ricordati (Figura 6). Un altro tumore ormono-dipendente è il tumore (adenocarcinoma) della prostata, che è favorito dagli ormoni androgeni (ormoni sessuali maschili).

Ereditarietà dei tumori

In alcune famiglie i tumori compaiono con elevata frequenza; tuttavia, solo raramente è dimostrabile una vera trasmissione ereditaria dei tumori; ciò che si può ereditare è, invece, una certa **pre-disposizione** ad ammalarsi di tumore. In alcuni casi, le mutazioni di alcuni geni che predispongono all'insorgenza dei tumori sono presenti in tutte le cellule dell'organismo e quindi anche nelle cellule germinali e possono essere trasmesse di generazione in generazione. Il caso più noto è quello del gene BRCA 1: chi possiede una mutazione del gene



Figura 6 - Gli estrogeni, contenuti sia nella pillola anticoncezionale che in molti mangimi per animali da allevamento, possono favorire l'accrescimento dei tumori ormono-dipendenti.

ha maggiore probabilità di sviluppare il carcinoma mammario (cancro al seno) o all'ovaio e questa predisposizione viene trasmessa ai figli.

Per questo motivo, quando si riscontra in famiglia un caso di tumore al seno o all'ovaio, è consigliabile far effettuare a tutti i parenti in linea diretta test genetici per verificare l'eventuale presenza del gene mutato.

Geni mutati sono coinvolti anche nella predisposizione a tumori del colon-retto e numerosi altri tipi di neoplasie.

Alterazioni precancerose

Esistono alcune alterazioni tissutali che, pur non essendo ancora dei tumori, possono frequentemente evolvere e trasformarsi in tumori maligni. Il riconoscimento di queste alterazioni e la loro asportazione permette di evitare la formazione di tumori maligni. Tra le alterazioni pre-cancerose vanno ricordate: la **leucoplachia**, una lesione biancastra della mucosa del cavo orale, che evolve frequentemente in carcinoma della bocca (Figura 7) e le alterazioni (displasia) che si rilevano al Pap-test, segnali premonitori del carcinoma del collo dell'utero (Figura 8).

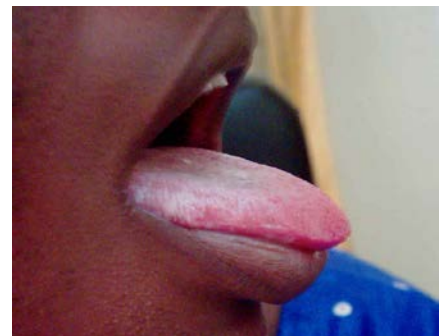


Figura 7 - Le leucoplachie possono facilmente evolvere in tumori del cavo orale.

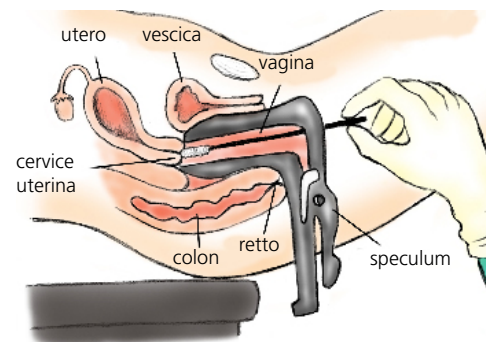


Figura 8 - Il Pap-test è il prelievo, dalla cervice uterina, di un campione di cellule che viene poi analizzato a livello citologico e può rivelare in tempo utile delle alterazioni in grado di generare un tumore. L'esame, se eseguito correttamente, è praticamente indolore.

Prevenzione dei tumori maligni

Per i tumori possiamo distinguere tre diversi livelli di prevenzione:

1. Prevenzione primaria - Comprende gli interventi che mirano a impedire l'insorgenza della malattia, combattendone le cause e tutti i fattori predisponenti (fattori di rischio), che sono, in queste malattie, di natura sociale e ambientale. La prevenzione primaria riguarda i soggetti sani, che non sono ancora colpiti dalla malattia.

2. Prevenzione secondaria - Mira a individuare la malattia in una fase iniziale, allo scopo di impedire che si aggravino e provochi danni irreparabili. La prevenzione secondaria consiste dunque nella diagnosi e terapia precoce, in soggetti già malati.

3. Prevenzione terziaria - Mira ad arrestare l'evoluzione della malattia già in atto, a evitarne le complicazioni, la cronicizzazione, l'insorgenza di invalidità permanente; si propone, infine, di recuperare la migliore efficienza psicofisica, attraverso la riabilitazione.

Prevenzione primaria

Come per le altre malattie di rilevanza sociale, anche per i tumori è fondamentale la prevenzione primaria: la lotta contro i fattori di rischio, almeno contro quelli già conosciuti. Perciò è fondamentale la lotta contro l'**inquinamento ambientale** e, in particolare, contro la nocività dell'ambiente di lavoro; ma oltre agli interventi di Sanità Pubblica e all'individuale rispetto per la salute dell'ambiente, un altro importante intervento di profilassi primaria consiste nell'indurre, attraverso un'opera di educazione sanitaria, una correzione dei **comportamenti** che possono esporci al rischio di tumori: abitudini alimentari errate, come diete carenti di fibre vegetali (che predispongono al carcinoma del colon); intossicazioni voluttuarie (il fumo di sigaretta (Figura 9), pericoloso fattore di rischio per i tumori dei bronchi, dei polmoni, del cavo orale) ecc.

Rientrano tra gli interventi di prevenzione primaria dei tumori le vaccinazioni contro i virus responsabili di alcune forme di tumore, come il vaccino anti HBV (il virus dell'epatite B è infatti responsabile di una certa percentuale dei casi di cancro al fegato) e quello anti papilloma per la prevenzione del cancro della cervice uterina.

Test genetici per rilevare la predisposizione ereditaria verso particolari tumori sono consigliati a soggetti appartenenti a famiglie in cui si sono verificati casi della malattia.

Prevenzione secondaria

La lotta contro i tumori deve puntare soprattutto sulla eliminazione dei fattori di rischio, ossia sulla prevenzione primaria. Tuttavia, gli interventi di prevenzione primaria e, in particolare, quelli diretti a eliminare i fattori di rischio connessi con l'inquinamento ambientale si rivelano attualmente poco efficaci, per la scarsa applicazione di leggi già esistenti, per le scarse conoscenze sulla pericolosità di moltissime sostanze chimiche ecc.

Per questi motivi i tumori sono ancora oggi la prima causa di morte nei Paesi industrializzati.

È tuttavia possibile un secondo livello di prevenzione, la prevenzione secondaria, che consiste nell'individuare precocemente i tumori (e le alterazioni precancerose), in fase iniziale, quando ancora non hanno provocato sintomi evidenti, al fine di intervenire (in genere chirurgicamente) prima che producano gravi danni irreparabili o che diventino inoperabili perché già diffusi in altre parti del corpo, ossia perché già metastatizzati (Figura 10).

Alcuni tumori, come quelli della pelle, possono essere individuati abbastanza precocemente anche da chi ne è colpito; per altri la loro presenza può essere svelata da semplici esami, come il **Pap-test** per i tumori del collo dell'utero o la mammografia per il cancro al seno.

È perciò importante sottoporsi periodicamente a esami e visite mediche e imparare a riconoscere i primi segni della presenza di un tumore.

Questi controlli vanno effettuati nei periodi in cui il pericolo di insorgenza dei tumori è maggiore: in genere dopo i 30-40 anni, ma ci sono tumori, come quelli del seno o del collo dell'utero che compaiono frequentemente anche nelle donne giovani (infatti il Pap-test va effettuato a partire dai 25 anni di età).

Prevenzione terziaria

Dopo l'asportazione di un tumore maligno, anche se è stata effettuata in una fase precoce, è necessario tenere a lungo sotto controllo il paziente, per verificare che non vi siano recidive del male. In genere si considera "fuori pericolo" un soggetto che, a 5 anni dalla fine della cura non presenta alcun segno di ripresa della malattia.



Figura 9 - Prevenzione primaria.



Figura 10 - Prevenzione secondaria.

Codice Europeo contro il cancro

Alcuni tumori possono essere evitati:

1. **Non fumate.** Fumatori, smettete al più presto e non fumate in presenza di altri. Se non riuscite a smettere, usate sigarette con filtro e con un contenuto di catrame inferiore a 5 mg.
2. **Non eccedete nel consumo di alcolici.**
3. **Evitate l'eccessiva esposizione al sole, specie se avete la pelle chiara.**
4. **Seguite attentamente, soprattutto negli ambienti di lavoro, le norme di sicurezza relative alla produzione e all'uso di sostanze che possono essere cancerogene.**



Per la vostra salute, e per ridurre il rischio di alcuni tumori, seguite queste regole:

5. **Mangiate frequentemente frutta fresca, verdura e cibi integrali.**
6. **Non aumentate troppo di peso, e limitate l'uso di grassi e di carne.**
7. **Fate ogni giorno attività fisica.**
8. **Vaccinatevi contro l'epatite B e, per le donne (dodicenni) contro il papilloma virus.**

I tumori sono più curabili se diagnosticati in tempo:

9. **Rivolgetevi al medico se vi accorgete di una insolita perdita di sangue, di un cambiamento (di forma o di colore) di un neo, della comparsa di un nodulo.**
10. **Rivolgetevi al medico se avete sintomi persistenti come tosse, raucedine, cambiamenti delle abitudini intestinali o un'inspiegabile perdita di peso. Dopo i 40 anni è consigliabile sottoporsi annualmente a controllo medico della cavità orale e a esplorazione rettale.**

Esistono programmi di sanità pubblica che possono prevenire lo sviluppo dei tumori o aumentare la probabilità che un tumore possa essere curato:

11. **Le donne a partire dai 25 anni dovrebbero partecipare alla diagnosi precoce del tumore del collo dell'utero, mediante l'esecuzione del Pap-test.**
12. **Le donne a partire dai 50 anni dovrebbero partecipare alla diagnosi precoce del tumore del seno, attraverso lo *screening mammografico*.**
13. **Uomini e donne a partire dai 50 anni dovrebbero partecipare alla diagnosi precoce del tumore del colon e retto, mediante ricerca del sangue occulto nelle feci e, soprattutto se positivo, con la colonscopia.**
14. **Partecipare ai programmi di vaccinazione contro l'infezione da epatite B.**
15. **(Aggiunta dell'autore) Per gli uomini, dopo i 40 anni, controllo urologico della prostata, eventualmente associato alla ricerca nel sangue del PSA (antigene prostatico specifico).**