

Il bambino neoplastico

Inquadramento generale

L'incidenza annua delle neoplasie pediatriche nel nostro Paese è mediamente di 150-170 nuovi casi/milione di bambini sotto i 15 anni; in questa fascia di età i tumori rappresentano la seconda causa di morte dopo gli incidenti (Fig. 28.1). Le neoplasie più frequenti sono le leucemie (45-55%) seguite dai tumori solidi del sistema nervoso centrale, dal neuroblastoma, dai linfomi, dal tumore di Wilms, dai sarcomi delle ossa e delle parti molli e da altre forme più rare (tumori germinali, tumori epatici, tumori rari propriamente detti). La loro incidenza varia con l'età (Fig. 28.2).

Le neoplasie dei bambini hanno spesso una base genetica, derivano cioè da un danno cromosomico (delezione, traslocazione ecc.) che impedisce l'a-

zione dei meccanismi inibitori, regolati dai cosiddetti *geni oncosoppressori*, sui geni stimolatori della crescita cellulare (*geni oncogeni*). La biologia di questi tumori, vere e proprie embriopatie (*blastomi*), è sostanzialmente diversa da quella delle forme degli adulti che sono solitamente di tipo epiteliale (carcinomi), molto meno sensibili alla chemioterapia.

Il notevole miglioramento registrato negli ultimi anni nella sopravvivenza di questi bambini (Fig. 28.3) può essere schematicamente attribuito a diversi fattori.

Il più diffuso e migliorato impiego dei *marker tumorali*, sostanze presenti nel siero o nelle urine dei pazienti e prodotte dal tumore o dall'ospite in risposta alla sua presenza (alfa-fetoproteina, gonadotro-

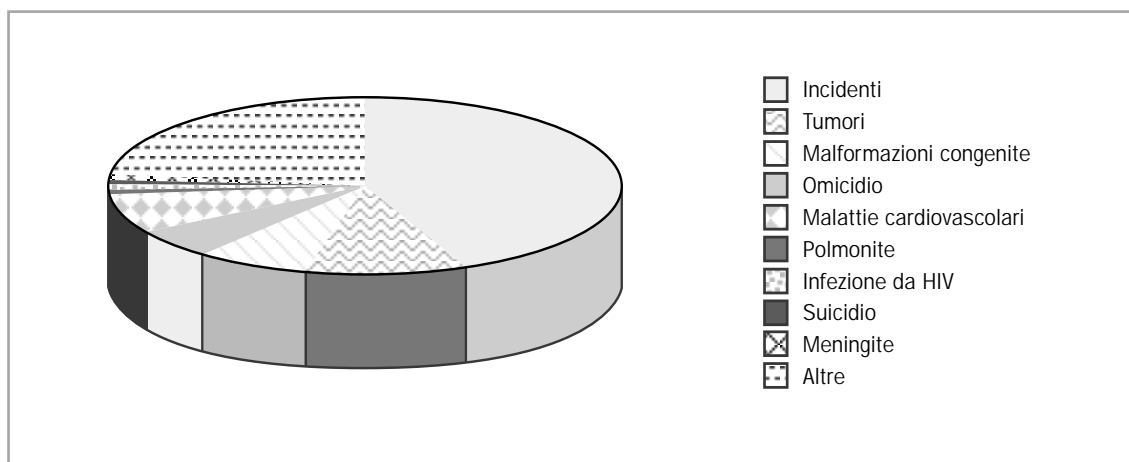


Fig. 28.1 Cause di mortalità infantile.

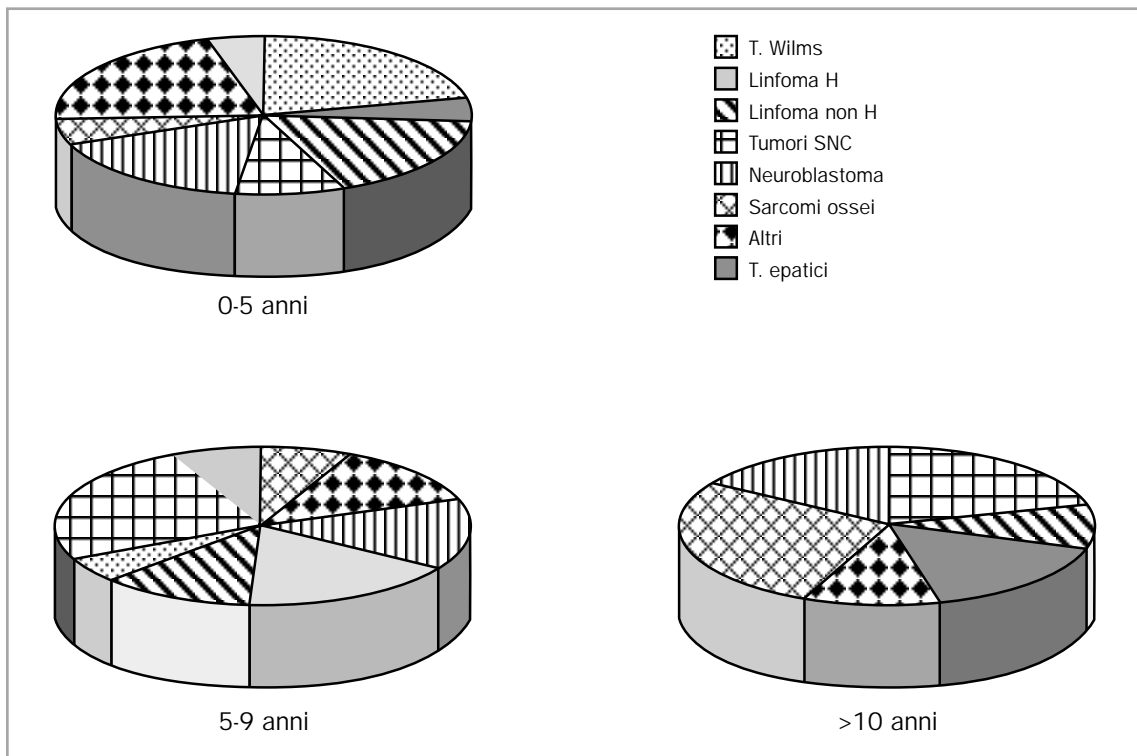


Fig. 28.2 Incidenza dei tumori pediatrici in base all'età.

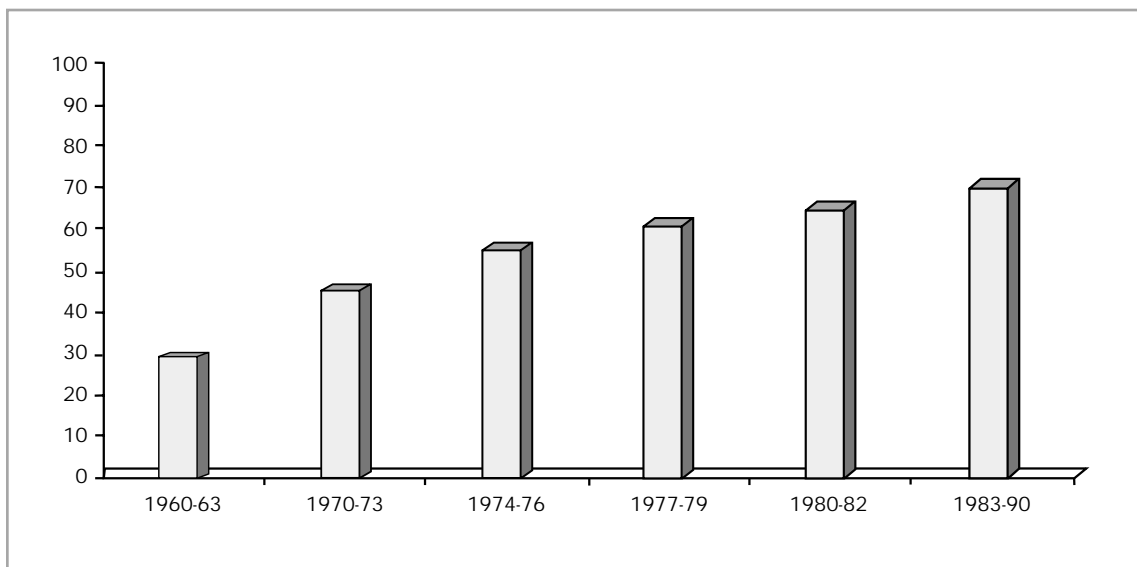


Fig. 28.3 Tumori pediatrici: percentuale complessiva di sopravvivenza nel tempo.

Tab. 28.1 Marker tumorali più comuni

Marker	Tumore bersaglio
Alfa-fetoproteina (alfa-FP)	Tumori a cellule germinali, tumori epatici
Gonadotropina umana (beta-HCG)	Tumori a cellule germinali
Acido vanilmandelico (AVM)	Neuroblastoma
Acido omovanillico (AOV)	Neuroblastoma
<i>Ferritina (in studio)</i>	Tumore di Wilms
<i>Renina (in studio)</i>	Tumore di Wilms
Latticodeidrogenasi (LDH)	Tumori a cellule germinali, neuroblastoma, linfoma
LH-FSH-testosterone, estrogeni, progesterone	Tumori dello stroma gonadico
Ormoni corteccia surrenalica	Adenoma, adenocarcinoma surrenalico

pina umana, acido vanilmandelico, acido ovomanillico, CEA, latticodeidrogenasi, ferritina, Placental-Like-Alkaline Phosphatase ecc.) utili non solo per una diagnosi precoce ma anche come monitoraggio della malattia durante il follow-up (Tab. 28.1).

L'introduzione di sempre più sofisticate metodiche di *diagnostica per immagini*, in grado di fornire anche i più fini dettagli su sede, dimensioni e struttura – e quindi a volte natura – di una massa e sui suoi rapporti con le strutture limitrofe.

Il miglioramento dei risultati della *chemioterapia*, determinato sia dalla introduzione di nuovi e più elettivi farmaci ma anche dalle valutazioni retrospettive effettuate tra i vari centri (ricerche multicentriche retrospettive).

La migliore conoscenza della *biologia del tumore* la cui caratterizzazione assume valore non solo diagnostico, ma anche predittivo sulla prognosi e sul tipo di terapia da praticare.

La definizione del *corredo genetico*, le cui possibili alterazioni sono sempre più strettamente correlate ai vari tipi di neoplasia, con risvolti sulla diagnosi e sulla tipizzazione e con sicure implicazioni prognostiche (Tab. 28.2).

Le migliorate conoscenze nel campo della *fisica*, che hanno consentito di utilizzare al meglio la *radioterapia* (dosi massive, piccole dosi frequenti, ac-

Tab. 28.2 Correlazioni tra neoplasie e alterazioni genetiche

Neoplasia	Alterazione genetica
Neuroblastoma	Delezione braccio corto cromosoma 1
Linfoma di Burkitt	Traslocazione 8-22
Sarcoma di Ewing	Traslocazione 11-22
Epatoblastoma	Anomalie cromosoma 5 e 11
Tumore di Wilms	Delezione braccio corto cromosoma 11
Amplificazione gene <i>N-myc</i>	Neuroblastoma a prognosi peggiore

celeratori di particelle, brachiterapia ecc.), riducendo al minimo le complicanze indotte sui tessuti sani.

Il perfezionamento delle tecniche di *anestesia e rianimazione* che garantiscono non solo un ottimale momento chirurgico ma che avviano, nella fase di terapia intensiva, a tutti gli squilibri cellulari, metabolici, respiratori e cardiocircolatori spesso determinati dai vari tipi di terapia.

Le tecniche di *recupero ematologico* che permettono, insieme alla metodica del trapianto di midollo allogenico e autologo, il recupero di pazienti trattati in maniera particolarmente intensiva.

Ancora allo studio sono invece altre procedure terapeutiche:

- la riduzione citologica di residui minimi con *materiali radioattivi*, utilizzati di norma per scopi diagnostici, che a dosi superiori a quelle diagnostiche hanno mostrato la capacità di determinare la necrosi (ad es. la MIBG nel NBL);
- la possibilità di “ovviare” alle alterazioni genetiche utilizzando i medesimi mezzi sfruttati per le valutazioni diagnostiche, al fine di ripristinare una corretta informazione genetica e consentire la stessa “autoriparazione” del DNA (*terapia genetica*).

“Si tenga presente che già nell'attuale decennio un individuo su 1000, all'età di 20 anni, sarà un paziente guarito da una neoplasia infantile e che il futuro di un bambino lungo sopravvive da una malattia neoplastica è nel suo passato e nel suo passato non vi è solo il tipo di neoplasia, ma anche lo stesso piano di terapia.” (Paolucci, 1997).

Il ruolo della chirurgia

Il ruolo della chirurgia è fondamentale nel trattamento multidisciplinare di gran parte dei tumori solidi pediatrici, tanto che nella maggioranza dei casi non è possibile immaginare la guarigione di un tumore senza l'intervento del chirurgo.

Tuttavia il suo compito è ora più complesso e articolato rispetto al passato e richiede una conoscenza sia del trattamento complessivo della neoplasia in modo da poter discutere con gli altri specialisti sui

tempi e i modi delle varie terapie, sia delle tecniche e delle possibilità strumentali in via di costante miglioramento: ha come obiettivo non solo la guarigione del paziente, ma anche la riduzione degli interventi demolitivi o rischiosi. Le direttive terapeutiche di tutti i protocolli di cura dei tumori solidi prevedono inoltre per il chirurgo non solo un ruolo terapeutico, ma anche un ruolo diagnostico iniziale quando il tumore non sia asportabile.

Terminologia

■ Rispetto all'entità dell'intervento

- **Asportazione conservativa:** asportazione condotta senza provocare danni a strutture e/o organi contigui importanti.

- **Asportazione mutilante (o demolitiva):** asportazione in cui sono demolite strutture rilevanti coinvolte dalla malattia. La mutilazione non è intesa solo come danno anatomico importante (amputazione di un arto, asportazione di un globo oculare, pneumonectomia, cistectomia, asportazione di entrambi i testicoli od ovaie, nefrectomia in corso di asportazione di masse retroperitoneali (solo in chirurgia iniziale), interventi che comportino la necessità di derivazioni urinarie o intestinali permanenti, ma anche qualsiasi lesione che determini un deficit funzionale o estetico permanente, quali resezioni muscolari che provochino zoppia permanente o interventi deturpanti al volto. Interventi mutilanti sono in genere accettati solo in casi particolari e comunque dopo chemio- e/o radioterapia.

■ Rispetto ai risultati

- **Asportazione microscopicamente completa:** è la rimozione del tumore con una "buccia" di tessuto sano circostante e/o con la negatività istologica di biopsie sul letto tumorale. La valutazione sulla completezza microscopica è data dall'anatomo-patologo.

- **Asportazione macroscopicamente completa:** è l'asportazione del tumore lungo i suoi limiti visibili (o macroscopici), oppure lungo la sua pseudocapsula. È detta anche enucleazione. Tale procedura non assicura la rimozione microscopica di tutto il tumore.

- **Asportazione con residui macroscopici:** è l'asportazione che lascia residui visibili, anche minimi.

- **Biopsia:** è un intervento di minima con il quale si intende valutare l'istologia e acquisire materiale per studi biologici nei casi non immediatamente asportabili. In

casi particolari viene eseguita anche dopo chemioterapia, in chirurgia differita.

■ Rispetto al momento dell'intervento

Chirurgia iniziale

Per chirurgia iniziale si intende qualunque intervento di exeresi o di biopsia, eseguito prima di altre terapie oncologiche.

- **Exeresi iniziale:** è un intervento condotto a scopo terapeutico, quando in base alle indagini preoperatorie risulta fattibile l'asportazione *microscopicamente completa e non mutilante* del tumore (solo per il NBL sono attualmente accettate exeresi iniziali "solo" macroscopicamente complete). Di regola viene eseguita anche la biopsia dei linfonodi regionali.

- **Biopsia:** attualmente per alcuni tumori la biopsia chirurgica a cielo aperto è sostituita da biopsie con ago tranciante (tru-cut) eseguite per via percutanea sotto guida ecografica o attraverso una piccola incisione chirurgica.

- **Reintervento precoce:** è l'intervento condotto entro 5-6 settimane dopo un'exeresi iniziale che abbia lasciato dei residui macro- o microscopici, anche solo sospetti, quando risulti possibile ottenere la radicalità microscopica senza mutilazioni al fine di ridurre il programma terapeutico successivo. È indicato soprattutto per alcuni istotipi (sarcomi, tumori a cellule germinali) localizzati superficialmente.

Chirurgia differita

È l'intervento eseguito dopo chemioterapia neoadiuvante con o senza radioterapia a scopo di exeresi dei residui tumorali o di biopsia per verificarne la natura (tumore vivo? fibrosi?) quando le indagini di immagine evidenzino residui solo sospetti. In generale non viene eseguita quando le indagini radiologiche non dimostrano residui.

Condotta chirurgica sul tumore primitivo

La condotta chirurgica di fronte a un paziente con un sospetto tumore maligno deve essere discussa fin dall'inizio con il radiologo e l'oncologo: un intervento di exeresi va programmato, infatti, solo se in base ai dati radiologici è possibile ottenere la radicalità microscopica senza mutilazioni e senza rischi per il paziente. Solo in caso di neuroblastoma è accettabile in tutti i protocolli un'exeresi macroscopica (cioè con residui microscopici). Exeresi incomplete o di *debulking* (cioè con residui macroscopici) non sono vantaggiose e fanno correre inutili rischi al paziente; exeresi iniziali mutilanti sono oggi ritenute inaccettabili.

La moderna diagnostica per immagini fornisce informazioni molto dettagliate sull'estensione locale e sui rapporti della neoplasia, dunque sulla sua operabilità. Quasi sempre il chirurgo già in partenza è in grado di scegliere il programma operatorio di exeresi oppure di biopsia e di condurre l'intervento nel modo più adeguato fin dall'inizio (ad es. piccola laparotomia per biopsiare una massa addominale giudicata inoperabile). Il chirurgo che per un errore di valutazione si trovi con un tumore inoperabile, giudicato invece operabile prima dell'intervento, dovrebbe pertanto sapersi fermare ed eseguire la sola biopsia. In generale, gli interventi di exeresi iniziale sono piuttosto inconsueti.

Il controllo della **radicalità dell'exeresi** non è compito del chirurgo ma dell'anatomo-patologo, che valuta i margini del pezzo, la presenza o meno di tessuto sano attorno al tumore, le biopsie effettuate sul letto del tumore. In caso di incertezza istologica sulla completezza dell'escissione o in mancanza di dati si è sempre più diffusa in questi ultimi anni (per i sarcomi delle parti molli e per i tumori a cellule germinali) l'indicazione a un *reintervento precoce* o *primary re-excision* non mutilante, condotto allo scopo di ottenere la radicalità e ridurre il programma terapeutico complessivo (Fig. 28.4).

La **biopsia** è attualmente l'intervento più frequentemente eseguito all'inizio di un trattamento di un tumore solido; è quasi sempre richiesta anche se i dati di immagine e i marker oncologici sono fortemente orientativi. Da questa procedura, generalmente di facile esecuzione, ma non sempre esente da complicanze (emorragie, infezioni), dipende tutto il trattamento successivo. La biopsia chirurgica a cielo aperto viene spesso sostituita dalla biopsia con ago tranciante (*tru-cut*), talvolta per via percutanea (sotto guida ecografica), sicuramente meno invasiva per il bambino. In alcuni paesi si va diffondendo addirittura



Fig. 28.4 *Reintervento precoce* (primary re-excision) su rhabdomyosarcoma della coscia. Il disegno indica il diverso orientamento che dovrà assumere la ferita, originariamente trasversale.

tura l'impiego della biopsia con ago sottile: è necessario però ricordare che il materiale prelevato deve essere sufficiente e adeguato sia per la valutazione istologica sia per gli *studi biologici* (immunoistochimici, genetici) che sono ormai parte integrante della valutazione iniziale di qualsiasi tumore pediatrico.

Alla biopsia è spesso conveniente associare alcune manovre che richiedono comunque la sedazione, quali il posizionamento di un *catetere venoso centrale* e le *biopsie ossee e midollari* per la stadiazione della malattia.

La **chirurgia differita** dopo chemioterapia neoadiuvante (con o senza radioterapia) è diventata negli ultimi anni il momento chirurgico più importante per ottenere il controllo locale della malattia. Anche se il momento in cui intervenire è solitamente indicato nei diversi protocolli, la decisione in ogni singolo caso dovrebbe essere multidisciplinare e basata sui risultati ottenuti dalla chemioterapia, confermati radiologicamente. Può essere vantaggioso procedere all'exeresi nei tempi stabiliti, oppure può convenire un ulteriore rinvio dell'intervento chirurgico dopo altra chemioterapia, se è prevedibile una migliore risposta. L'obiettivo del chirurgo è l'asportazione completa del tumore o anche di qualsiasi residuo ancora evidente, per valutarne la natura (tumore vivo? fibroso?). A questo punto è generalmente indicata una maggiore aggressività chirurgica perché il controllo locale di qualsiasi tumore solido è un obiettivo fondamentale per la guarigione, anche se interventi propriamente demolitivi dovrebbero essere evitati o almeno discussi preventivamente. È importante anche a questo punto l'interazione con altri specialisti; la radioterapia ad esempio è in grado di sterilizzare

eventuali residui di sarcoma con metodiche esterne, ma anche con l'impianto di vettori durante l'intervento stesso: la **brachiterapia** è particolarmente utile nei bambini più piccoli, nei quali la radioterapia esterna può provocare postumi persistenti.

L'interazione continua con altri trattamenti consente oggi di prendere in considerazione interventi ripetuti non demolitivi al fine di acquisire il controllo locale della malattia: in questi casi l'esperienza e il giudizio del chirurgo giocano il ruolo principale.

Chirurgia delle metastasi

L'asportazione chirurgica di localizzazioni metastatiche è di regola indicata se può essere completa e se il tumore primitivo è stato rimosso; viene quindi considerata dopo trattamenti chemio- e/o radioterapici. La principale indicazione concerne le metastasi polmonari, meno frequentemente le metastasi epatiche e raramente quelle linfonodali (ad es. linfoadenectomie retroperitoneali per recidiva di TCG o sarcomi genitali).

Chirurgia mininvasiva in oncologia pediatrica

Nell'ultimo decennio la chirurgia mininvasiva ha avuto larga diffusione in chirurgia pediatrica e procedure in laparoscopia e toracosopia sono state descritte anche per interventi di chirurgia oncologica (vedi Cap. 35). L'affidabilità tecnica e l'esperienza diretta hanno sicuramente un peso importante nell'impiego di queste nuove tecniche, ma in generale la chirurgia mininvasiva non ha ancora trovato impiego superiore al 30% fra gli interventi oncologici.

Gran parte delle indicazioni riguarda la biopsia iniziale della neoplasia che può essere fatta evitando così procedure "open": si deve tuttavia ricordare l'utilità e la ancor minore invasività di biopsie con trucut, là dove masse molto voluminose e/o affioranti sui piani superficiali lo consentano. Alcune manovre in chirurgia iniziale possono essere agevolate con tecniche mininvasive: la toracosopia può essere utile nella valutazione biptica iniziale di noduli polmonari di incerto significato e la laparoscopia per il prelievo di noduli epatici sospetti, nello staging intraperitoneale di neoplasie ovariche, o di linfonodi retroperitoneali "dubbi" in presenza di un tumore testicolare o paratesticolare. Interventi di exeresi iniziale sono generalmente praticabili in mani esperte per neoplasie di piccole dimensioni sia in sede addominale (adenomi surrenalici) sia toracica (piccole masse mediastiniche posteriori: tumori neuroblastici, neurofibromi), mentre sono controindicati quando vi sia il rischio di rottura e disseminazione locale (masse ovariche).

Molto scarse sono le indicazioni in chirurgia differita quando la necessità di ottenere asportazioni complete con exeresi dei linfonodi regionali, dopo trattamenti che quasi sempre modificano i piani di clivaggio, rende più difficile e meno sicuro l'approccio mininvasivo. Interventi di asportazione di metastasi polmonari rappresentano tuttora una controindicazione assoluta alla toracosopia: in questi casi infatti l'esplorazione chirurgica convenzionale consente la valutazione palpatoria del parenchima polmonare e l'eventuale asportazione di noduli non visibili o localizzati profondamente.

La laparoscopia è invece unanimemente accettata per la trasposizione delle ovaie preradioterapia o per l'asportazione di ovaie disgenetiche (possibili sedi di gonadoblastoma).

Tumori neuroblastici

Considerazioni generali

Definizione

I tumori neuroblastici sono un gruppo di neoplasie tipiche dell'età pediatrica, caratterizzate da comportamento in alcune benigne, in altre francamente maligno, che prendono origine dalle cellule della cresta neurale primitiva e si localizzano nei gangli simpatici paravertebrali e nella midollare delle ghiandole

surrenali. Le forme principali sono il **ganglioneuroma** (GN), benigno e differenziato, il **neuroblastoma** (NBL) che è la forma più nota e a comportamento maligno, il **ganglioneuroblastoma** (GNBL) che istologicamente presenta caratteristiche intermedie fra i primi due ma che biologicamente ha comportamento maligno.

La trattazione seguente riguarda sostanzialmente il NBL e il GNBL.

Incidenza

Il NBL è il tumore solido extracranico più frequente in età pediatrica. L'incidenza annuale è di 8-9 casi:1 milione di bambini <15 anni. Eccezionalmente sono segnalati casi in epoca adulta. È una neoplasia tipica della prima infanzia; colpisce nel 70% dei casi bambini sotto i 5 anni, è invece raro dopo i 10 anni. È anche il tumore maligno più frequente in epoca neonatale: molte delle forme neonatali vengono ora riscontrate all'ecografia prenatale. Studi di screening epidemiologico sono stati compiuti in diversi paesi e soprattutto in Giappone nel tentativo di diagnosticare precocemente il tumore: tali indagini hanno confermato che il NBL è più frequente di quanto ritenuto finora e che nella maggioranza dei casi le forme identificate precocemente hanno caratteristiche favorevoli, spesso destinate a regressione spontanea.

Eziologia e genetica

I tumori neuroblastici e specialmente il NBL sono stati oggetto di numerosissimi studi che solo negli ultimi anni hanno in parte svelato le caratteristiche del tutto peculiari di questo tumore: a fronte della facilità di disseminazione metastatica (oltre il 50% dei casi si presenta con metastasi alla diagnosi) esistono forme metastatiche in grado di regredire spontaneamente e altre in cui si verifica una maturazione da NBL a GN.

L'eziologia è sostanzialmente ignota: sono state ipotizzate possibili associazioni con fattori ambientali, oppure esposizione intrauterina a farmaci e alcool. L'1-2% dei casi è costituito da forme familiari. Poco frequente è l'associazione con altre malformazioni o anomalie congenite (sindrome di Down, malattia di Hirschsprung).

Gli studi genetici hanno identificato alcune **anomalie genetiche**, cui è correlato un diverso comportamento clinico della malattia, fra cui:

- *amplificazione dell'oncogene N-myc*, localizzato nel cromosoma 2, definita come un numero di copie del gene superiore a 3 per genoma. È presente nel 20% dei casi alla diagnosi ed è fattore prognostico sfavorevole;
- *delezione del cromosoma 1p36*, presente nel 35% dei casi all'esordio, considerata un possibile carattere sfavorevole;
- *ploidia*: un contenuto iperdiploide è considerato come possibile carattere favorevole, mentre lo stato diploide o tetraploide è considerato carattere sfavorevole;
- *recettori delle neurotrofine*: i geni *TRK-A*, *TRK-B* e *TRK-C* codificano recettori rispettivamente per

i fattori di crescita NGF, BDNF e neurotrofina-3. A diversi livelli di questi geni corrisponde una prognosi diversa;

- altre alterazioni genetiche evidenziate sono la delezione dei cromosomi 11 e 14 e il guadagno della parte distale del cromosoma 17 (17q gain), talora in associazione con delezione del cromosoma 1 (traslocazione 1-17).

Anatomia patologica

La classificazione anatomico-patologica dei tumori neuroblastici prevede diverse categorie istologiche che riflettono lo spettro differenziativo e maturativo delle cellule neurali; nello stesso tumore possono essere inoltre presenti aree con aspetti morfologici diversi. Di ogni tumore vengono valutate la componente cellulare (con diversi gradi di maturazione), la componente di stroma schwannico (più o meno rappresentato e con diversa disposizione), la presenza di linfociti e neurofilamenti, l'indice mitotico (MKI), la frequenza delle mitosi e la presenza di calcificazioni.

Neuroblastoma. Stroma generalmente poco rappresentato.

- *NBL indifferenziato*: assenza di cellule differenziate.
- *NBL poco differenziato*: meno del 5% di cellule presentano differenziazione.
- *NBL differenziato*: più del 5% delle cellule sono differenziate.

Ganglioneuroblastoma. Componente neuroblastica, componente ganglionare e stroma schwannico variamente rappresentato.

- *Intermixed*: nidi di neuroblasti per lo più differenziati sono sparsi nel tessuto.
- *Nodulare*: noduli macroscopici prodotti dalla proliferazione di cloni maligni coesistono con componente intermixed o di ganglioneuroma.

Ganglioneuroma. Composto prevalentemente da stroma schwannico.

- *Maturante*: le cellule neuroblastomatose sono sporadiche e isolate in un tessuto differenziante.
- *Maturo*: la componente neuroblastomatosa è assente.

Clinica

Circa il 70% dei NBL origina a livello addominale retroperitoneale, per due terzi dalla midollare surrenale e per un terzo dai gangli simpatici paravertebrali o celiaci; il 15% origina dal mediastino poste-

riore mentre più rara è l'origine dai gangli cervicali (5%) e da quelli pelvici (5%). Nel 5% dei pazienti la sede primitiva del tumore rimane ignota e la diagnosi è posta su sedi metastatiche (ad es. il fegato, l'osso, il midollo, la cute).

La sintomatologia varia in rapporto alla sede in quanto determinata dallo sviluppo della massa tumorale e dal progressivo interessamento o compressione degli organi adiacenti.

A livello **cervicale** i sintomi sono quelli di un'adenopatia o, se il tumore infiltra il mediastino superiore e i gangli simpatici cervico-mediastinici, una *sindrome di Claude-Bernard-Horner* (miosi, enoftalmo, ptosi palpebrale). Per la stretta connessione esistente fra gangli nervosi e midollo spinale, sia i NBL mediastinici sia quelli addominali possono infiltrarsi a clessidra nei forami intervertebrali (*dumbbell tumour*) provocando compressione del midollo e delle radici dei nervi spinali, con disturbi motori e sensitivi agli arti inferiori. La tempestiva scoperta di questa complicanza, difficile da rilevare soprattutto nei bambini più piccoli, è di fondamentale importanza poiché la sua evoluzione è verso la paraplegia.

Per quanto riguarda la localizzazione **mediastinica** vedi al Cap. 15 e al Cap. 21 per quella **addominale**.

I NBL **pelvici** possono determinare disturbi della minzione o alterazioni dell'alvo.

Oltre la metà dei pazienti presenta **metastasi** alla diagnosi sia per l'aggressività della neoplasia sia per la difficoltà di riconoscerla clinicamente nelle sue fasi iniziali: midollo osseo, ossa, linfonodi sono le sedi più colpite. Spesso i primi sintomi sono dovuti proprio alla disseminazione: febbre persistente, irritabilità e pianto inconsolabile, anoressia, perdita di peso, dolori ossei. Caratteristico nel neuroblastoma l'interessamento orbitario con proptosi ed ecchimosi (vedi Fig. 21.11 nel Cap. 21).

Il **NBL 4s**, tipico del lattante, può manifestarsi con metastasi epatiche massive con possibile compromissione respiratoria e con metastatizzazione sottocutanea sotto forma di noduli bluastri diffusi (Fig. 28.5; vedi anche Fig. 21.4 nel Cap. 21).

Manifestazioni più rare ma tipiche del NBL sono quella della sindrome da *diarrea acquosa* dovuta alla produzione da parte della massa di polipeptide vasoattivo intestinale (VIP), e quella dell'*opsomicroclono*, caratterizzata da movimenti rapidi e irregolari in tutte le direzioni associati a clonie palpebrali. Questa sindrome è caratterizzata inoltre da mioclonie generalizzate, irritabilità e atassia cerebellare e può evidenziarsi in altre situazioni di danno anatomico cerebellare; è presente nel 2% dei ca-

si affetti da NBL e sembra dipendere da un meccanismo autoimmunitario che coinvolge il sistema cerebellare e reticolare. L'opsomicroclono può precedere o accompagnare altri sintomi dei NBL soprattutto a sede mediastinica e la sua presenza ha significato prognostico favorevole.

Diagnosi

Dati di laboratorio

- Le indagini ematochimiche e bioumorali generiche non sono orientative e solo nei casi di malattia disseminata possono evidenziare anemia, conseguente all'invasione midollare, e talvolta piastrinosi.
- Dosaggio urinario dei metaboliti urinari delle catecolamine. Il NBL produce catecolamine; valori urinari elevati di acido vanilmandelico (AVM) e/o acido omovanillico (AOV) nelle urine delle 24 ore possono essere riscontrati in oltre il 90% dei casi.
- Dosaggio sierico di: ferritina (aumentata in pazienti con tumore in rapida crescita); enolasi neuronospecifica (NSE), proteina citoplasmatica espressa dalle cellule neurali, la cui elevata presenza è orientativa di malattia più aggressiva; latticodeidrogenasi (LDH), marcatore aspecifico ma orientativo di malattia avanzata.



Fig. 28.5 Paziente affetto da NBL 4s. Sono evidenti i noduli disseminati nel sottocute e la distensione addominale dovuta all'epatomegalia.

Dati di immagine

- **Ecografia.** Costituisce la prima indagine per le forme addominali e pelviche, in grado di confermare il sospetto clinico e la sede della massa e verificare la presenza di metastasi epatiche.
- **Radiografia torace** in proiezioni AP e LL. È in grado di dimostrare la massa mediastinica posteriore.
- **TC** (addominale o toracica in rapporto alla sede). È necessaria per definire le dimensioni del tumore primitivo, la sua struttura, i suoi rapporti con le strutture circostanti e in definitiva per valutare i criteri di operabilità iniziale (vedi oltre).
- **RMN.** Indicata nei casi con sospetto coinvolgimento midollare.
- **Scintigrafia con meta-iodio¹³¹-benzilguanidina (MIBG).** È il marcatore positivo per le cellule neuroendocrine attraverso il meccanismo di captazione della noradrenalina in grado di fissarsi sul tumore primitivo e sulle sue metastasi; la scintigrafia con MIBG presenta una sensibilità dell'85% e una specificità del 99%. Consentendo di visualizzare tutte le sedi di malattia è ritenuta attualmente l'indagine di stadiazione più affidabile (vedi Fig. 21.13, Cap. 21). Oltre che sul tessuto patologico il tracciante può fissarsi con minore intensità anche su tessuti normali (fegato, cuore, polmoni ghiandole salivari e surrene normali).
- **Scintigrafia con ⁹⁹Tc.** Viene eseguita solo se il tumore primitivo non capta MIBG, allo scopo di individuare possibili lesioni ossee.
- **Radiografie ossee.** Indicate in caso di lesioni dubbie alle indagini scintigrafiche.

Procedure diagnostiche

- **Agoaspirato midollare.** È un'indagine obbligatoria e viene generalmente eseguita almeno in due sedi per evidenziare l'infiltrazione del midollo osseo. Il prelievo midollare viene valutato sia morfologicamente per individuare gli aggregati cellulari "a rosetta", tipici del NBL, sia sotto l'aspetto immunofenotipico: in questo caso viene impiegato un anticorpo che si fissa su un disganglioside (GD2) espresso specificatamente sulla membrana cellulare dei neuroblasti.
- **Biopsia ossea.** Comunemente praticata su entrambe le creste iliache, quando l'età del bambino lo consenta per valutare la presenza di metastasi ossee.

Diagnosi istologica

Le indagini umorali e radiologiche possono orientare fortemente la diagnosi di tumore neuroblastico, ma tutti gli studi attuali richiedono una conferma

Tab. 28.3 *Stadiazione del neuroblastoma (INSS - International Neuroblastoma Staging System): è una stadiazione clinico-chirurgica perché è basata sui risultati delle indagini diagnostiche e sui risultati della chirurgia iniziale.*

1	Tumore localizzato asportato in modo macroscopicamente completo, senza invasione linfonodale regionale
2	Tumore localizzato, che non passa la linea mediana*, asportato in modo incompleto e/o linfonodi regionali omolaterali invasi
3	a) Tumore localizzato inoperabile che passa la linea mediana* b) Tumore localizzato che non passa la linea mediana ma con linfonodi controlaterali invasi c) Tumore localizzato mediano con estensione bilaterale
4	Qualsiasi estensione locale del tumore con presenza di metastasi a distanza
4s	Neuroblastoma con disseminazione limitata al fegato, e/o midollo, e/o cute nel bambino con età <1 anno

* La linea mediana che divide lo stadio 2 dal 3 è definita come la colonna vertebrale. Un tumore passa la linea mediana quando si estende oltre il margine opposto della colonna vertebrale; solitamente in questi casi (stadio 3) è controindicato qualsiasi intervento di exeresi iniziale.
Per le forme localizzate, la diversa stadiazione (stadi 1, 2 e 3) è determinata dal risultato del primo intervento chirurgico. Diversamente da quanto richiesto per altri tumori è sufficiente l'asportazione macroscopica del tumore per ottenere lo stadio 1.

istologica della diagnosi di NBL: l'esame istologico consente inoltre di eseguire quegli studi biologici del tessuto tumorale diventati ormai parametri irrinunciabili di valutazione e di prognosi. Solo nei casi con invasione conclamata del midollo osseo e contemporaneo aumento di AVM e AOV è accettato rinunciare alla conferma istologica.

Fattori prognostici

■ Fattori clinici

Età. L'età del paziente alla diagnosi è un fattore da sempre riconosciuto; bambini di età <1 anno hanno prognosi migliore di quelli di età maggiore. Fra i bambini <1 anno e con NBL 4s, quelli sotto i 3 mesi hanno prognosi peggiore per la maggiore incidenza di compromissione respiratoria indotta dalla epatomegalia.

Stadio. I pazienti in stadio 4 hanno prognosi peggiore rispetto a quelli con malattia localizzata e fra questi esito più favorevole hanno i casi che ottengono un'asportazione completa alla diagnosi.

Sede. NBL mediastinici e cervicali hanno generalmente prognosi migliore rispetto a quelli retroperitoneali. La sede tuttavia è correlata nella prognosi

allo stadio, dato che i tumori retroperitoneali vengono in genere diagnosticati più tardivamente rispetto a quelli mediastinici e cervicali, quando in genere si trovano in stadio più avanzato. Per questo il fattore sede ha perso valore negli ultimi anni.

Fattori sierologici. NSE, ferritina, LDH mantengono un significato prognostico anche se limitato rispetto a quanto ritenuto in passato.

■ Fattori istologici

Sulla base della classificazione istopatologica sono stati elaborati dei criteri per definire un NBL a prognosi favorevole o sfavorevole: tali criteri tengono conto della definizione istologica, del MKI (indice mitosi/carioressi: rapporto fra il numero di cellule in mitosi/cellule in apoptosi) e dell'età del paziente.

■ Fattori biologici

Il loro valore è costantemente aumentato negli ultimi 10 anni e attualmente rappresentano importanti criteri di pianificazione terapeutica.

Amplificazione dell'oncogene *N-myc*. È attualmente considerato il fattore biologico più importante; la presenza di amplificazione in tutti gli studi internazionali è fattore sfavorevole e richiede maggiore impegno terapeutico.

Delezione del cromosoma 1p36. Fattore sfavorevole quando presente.

DNA index. Indica il contenuto cellulare di DNA. Un contenuto diploide o tetraploide ha valore prognostico sfavorevole, mentre l'iperploidia ha valore favorevole.

Terapia

Il trattamento del NBL viene attualmente stratificato in fasce di rischio, sulla base dei fattori prognostici clinici e delle caratteristiche istologiche e biologiche note. L'obiettivo terapeutico nei pazienti con prognosi favorevole (stadi 1 e 2, *N-myc* non amplificato e istologia favorevole) è ridurre il più possibile il peso del trattamento combinato chirurgico, chemio- e radioterapico. Nelle forme con malattia localmente avanzata o metastatica il trattamento multidisciplinare viene impiegato in misura diversa secondo la situazione clinica.

Treatmento dei NBL a basso rischio

Rientrano in questo gruppo tutti i pazienti in stadio 1 e quelli in stadio 2, a eccezione di quelli con am-

plificazione del gene *N-myc*. L'asportazione chirurgica rappresenta l'unica forma di trattamento, la sopravvivenza è di oltre il 95%, le recidive sono rare e sono sensibili a un successivo trattamento chemioterapico. Nei rari casi con amplificazione del gene *N-myc* viene somministrata chemioterapia adiuvante.

Treatmento dei NBL a rischio intermedio

Sono riuniti in questa categoria i NBL localmente avanzati e non operabili alla diagnosi (stadio 3) *N-myc* non amplificati ed anche quelli in stadio 4 con età <1 anno. In una prima fase (chemioterapia adiuvante) l'obiettivo è di ridurre la massa primitiva e le metastasi, in una seconda fase il ruolo della chemioterapia è di consolidare la remissione completa indotta dal trattamento chirurgico differito. I farmaci più spesso utilizzati sono la ciclofosfamide, l'adriamicina, l'etoposide e il cisplatino o carboplatino.

La sopravvivenza complessiva si aggira attorno al 50-60% dei casi.

Treatmento dei NBL ad alto rischio

Vengono raggruppati i NBL localizzati (stadi 2-3) *N-myc* amplificati e quelli con malattia disseminata con età >1 anno. Anche per queste forme la chemioterapia viene usata in due fasi, ma con maggiore intensità di dosi e il trattamento locale viene consolidato da radioterapia. La prognosi di questi pazienti non supera il 30%.

I modesti miglioramenti nella sopravvivenza registrati nel trattamento convenzionale delle forme disseminate hanno stimolato negli ultimi anni lo sviluppo di altre forme di terapia: trapianto di midollo osseo, terapia differenziativa con retinoidi, immunoterapia con interleuchine e anticorpi anti-GD2 (farmaci pro-apoptosici).

Un cenno particolare merita la *radioterapia metabolica* che utilizza la MIBG marcata con ¹³¹I. I NBL che si dimostrano captanti alla scintigrafia diagnostica con MIBG possono essere trattati con lo stesso isotopo a dosi terapeutiche: le radiazioni gamma emesse da ¹³¹I sono infatti in grado di danneggiare irreversibilmente le cellule fissate con la MIBG.

Questo trattamento è generalmente impiegato nei residui postchirurgia differita, col vantaggio di uno scarso rischio di tossicità per i tessuti circostanti; ha scarsa efficacia in caso di metastasi multiple persistenti.

Treatmento dei NBL stadio 4s

I NBL in stadio 4s rappresentano un gruppo a parte, per le peculiarità cliniche, la comparsa nei primi

mesi di vita e la possibilità di regredire spontaneamente. Anche queste forme devono essere tipizzate sotto il profilo istologico e biologico, sebbene solo raramente siano presenti fattori sfavorevoli. Una volta confermata la diagnosi, questi tumori vanno accuratamente osservati nel tempo e sottoposti a trattamento chemioterapico se l'evoluzione clinica peggiora o se sono presenti caratteri sfavorevoli. Il tumore primitivo può essere rimosso anche alla fine del trattamento o del periodo di osservazione. Un aspetto peculiare è rappresentato dalla possibile insufficienza respiratoria indotta dalla epatomegalia: in questi casi può essere indicato un intervento chirurgico con posizionamento provvisorio di patch sintetico sulla parete addominale per migliorare la sintomatologia.

Ganglioneuroma

Il GN rappresenta la variante benigna nello spettro dei tumori neuroblastici. Le sedi di insorgenza sono le stesse descritte nel paragrafo relativo al NBL e GNBL, e anche la sintomatologia locale è solitamente riferibile a fenomeni indiretti di compressione sulle strutture circostanti. Non è però infrequente che un GN toracico venga evidenziato casualmente in seguito a una radiografia eseguita per altri motivi. Il GN di regola non produce marker e per questo la diagnosi è solo istologica. La diagnosi differenziale istologica deve tenere in considerazione le diverse forme di GNBL che a volte possono presentare caratteristiche simili. La terapia è esclusivamente chirurgica e deve mirare all'asportazione completa senza rischi per il paziente.

Sarcomi delle parti molli

I sarcomi delle parti molli (SPM) sono un gruppo eterogeneo di neoplasie che prendono origine dai tessuti di origine mesenchimale (muscolare, connettivo-fasciale, vascolare, adiposo, delle guaine nervose, dei tendini ecc.) e costituiscono circa il 7-8% dei tumori maligni pediatrici. Il **rabdomiosarcoma** (RMS) è la forma più comune di SPM in età pediatrica e adolescenziale, rappresentando circa la metà dell'intero gruppo. Il gruppo degli altri sarcomi, definiti comunemente col termine di **sarcomi non rabdo** (SPMnRMS), è costituito da numerosi istotipi che hanno presentazione generalmente simile a quella del RMS, ma comportamento clinico ed evoluzione a volte simile a quelli del RMS, a volte comparabile a quello delle analoghe forme dell'adulto; fra essi ricordiamo il fibrosarcoma, il sarcoma sinoviale, il tumore neuroectodermico periferico primitivo (PPNET), lo schwannoma maligno, il tumore di Ewing extraosseo, il leiomiomasarcoma, l'angiomasarcoma.

RABDOMIOSARCOMA

Considerazioni generali

Definizione

Il RMS è una neoplasia altamente maligna che origina da cellule mesenchimali primitive potenzial-

mente destinate a svilupparsi in tessuto muscolare striato, ma può presentarsi in qualsiasi parte del corpo, anche dove normalmente non esiste tessuto muscolare.

Eziologia e incidenza

L'eziologia del RMS è tuttora ignota; è nota l'aumentata incidenza in pazienti con sindrome di Li-Fraumeni. Il RMS ha un'incidenza di circa il 4% fra le neoplasie maligne pediatriche; fra i tumori solidi extracranici è quarto per frequenza dopo il neuroblastoma, i tumori ossei e il tumore di Wilms rappresentando il 15% dei casi.

Età e sesso

Il RMS è un tumore tipico dell'età pediatrica: ha due picchi di incidenza, il primo fra i 2 e i 5 anni, il secondo durante l'adolescenza, ma sono descritti casi in epoca neonatale e raramente anche nell'adulto. L'incidenza è superiore nel sesso maschile (rapporto M:F = 1,5-1,7:1).

Istologia

Dal punto di vista istologico sono individuati quattro sottotipi che caratterizzano la neoplasia per una diversa aggressività biologica.

- RMS *botrioides*: varietà a prognosi favorevole, tipica delle sedi cavitari (vagina, vescica, seni paranasali, vie biliari).

- RMS a *cellule fusate*: varietà a prognosi favorevole, tipica della sede paratesticolare.
- RMS *embrionale* (50% dei casi circa): ha prognosi intermedia. Evidenziate alterazioni genetiche nel braccio corto del cromosoma 11.
- RMS *alveolare* (30% dei casi): più frequente negli arti, si caratterizza per una maggiore aggressività locale e per la tendenza a metastatizzare. In questo sottotipo è stata identificata la traslocazione t(2;3) (q35;q14). I geni regolatori della trascrizione genetica coinvolti in questa alterazione sono il *PAX 3* e il *FKHR*; l'mRNA chimerico prodotto da questa alterazione può essere evidenziato mediante analisi biomolecolari (PCR) e rappresenta un valido strumento per confermare la diagnosi nei casi a istologia incerta.

Sedi primitive e invasività

Il RMS può insorgere in qualsiasi parte del corpo e tale peculiarità, unitamente al tipico esordio lento e insidioso, ne rende difficile e spesso tardivo il riscontro. Le sedi di insorgenza sono: orbita (10% del totale); testa-collo parameningea, cioè con possibile invasione meningea (20%); testa-collo non parameningea (10%); genito-urinaria (22%) suddivisa in forme vescico-prostatiche e non vescico-prostatiche (paratesticolari, vaginali e utero); arti (15%); altre sedi (23%) che comprendono le forme a partenza dalla parete toracoaddominale e le forme intracavitari (mediastiniche e intraddominali).

Il RMS è un tumore localmente invasivo con coinvolgimento delle strutture contigue e frequente invasione dei linfonodi regionali, ma può anche dare metastasi per via sia linfatica sia ematica; circa il 20% dei pazienti ha malattia disseminata alla diagnosi. Le metastasi si localizzano soprattutto ai polmoni, all'osso, al midollo osseo e ai linfonodi.

Clinica

In considerazione dell'ubiquitariet , il RMS pu  mostrarsi con sintomi molto diversi, spesso vaghi e presenti da un lungo periodo.

Generalmente il sintomo principale delle localizzazioni agli **arti** e alla **parete toraco-addominale**   una massa asintomatica a lenta crescita; in queste sedi   frequente il riscontro anamnestico di un trauma, che pu  sviare e ritardare la diagnosi.

Nelle localizzazioni **orbitarie** i disturbi principali sono esoftalmo, proptosi, diminuzione del visus e paralisi oculare.



Fig. 28.6 Rabbdomiosarcoma vaginale con fuoriuscita del tumore dall'ostio vaginale: tipico l'aspetto botrioide.

I RMS delle **fosse nasali** provocano epistassi, ostruzione nasale (spesso da un solo lato), dispnea per ostruzione delle alte vie respiratorie, disfonia, otorrea e in caso di erosione della base cranica anche ipertensione endocranica e/o paralisi dei nervi cranici (RMS parameningei).

Nelle forme **intratoraciche** o **intraddominali** l'esordio pu  essere anche pi  lento fino a quando la massa non determina fenomeni compressivi sulle strutture circostanti (vedi Cap. 21).

Nelle forme **vescico-prostatiche** i sintomi possono essere ematuria e disuria o ritenzione acuta di urina.

Nelle sedi **paratesticolari** la comparsa di una massa solida o di un versamento reattivo a carico di un emisacroto sono i sintomi pi  frequenti, ma non   eccezionale che la neoplasia venga scoperta per una torsione del funicolo provocata dalla massa.

Le forme dell'**apparato genitale femminile** si possono manifestare con protrusione di tessuto tumorale dall'ostio vaginale (Fig. 28.6).

Diagnosi

Dati di laboratorio

Il RMS non produce marker specifici e le indagini ematochimiche, a eccezione dei casi con importante infiltrazione del midollo osseo, sono normali.

Dati di immagine

- Ecografia/TC/RMN. Studio della lesione, dei linfonodi tributari e delle metastasi a distanza, secondo quanto indicato dalla sede di esordio (Fig. 28.7).
- Scintigrafia ossea. Diagnosi metastasi ossee.

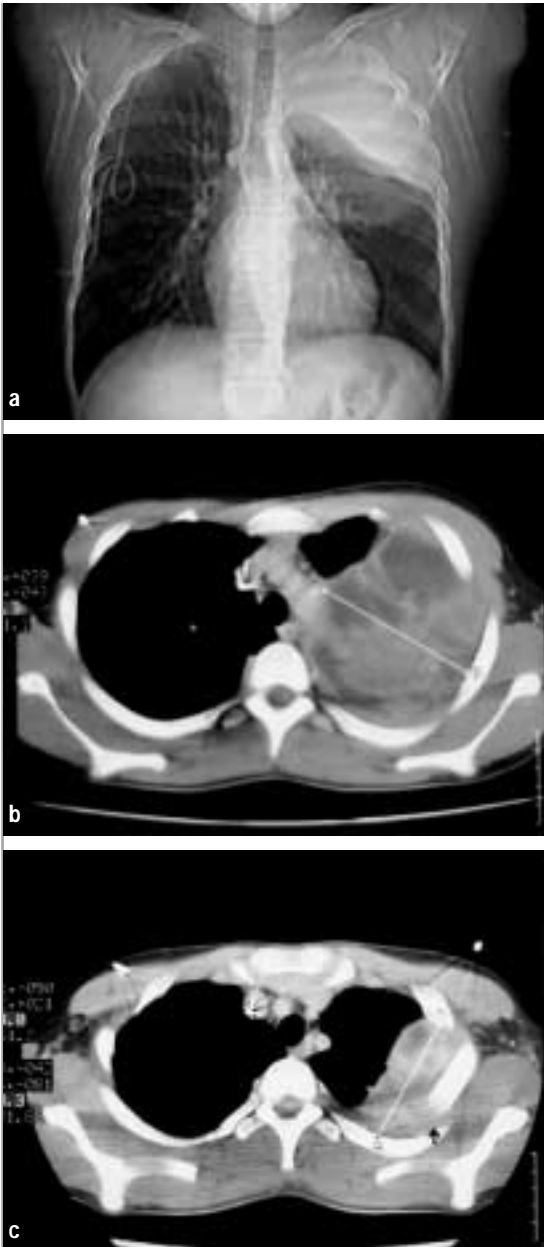


Fig. 28.7 Sarcoma della parete toracica. (a) Alla radiografia standard si nota l'opacimento dell'emitorace superiore sinistro; (b) la TC precisa l'estensione della massa che pur originando dalla parete si estende nella cavità toracica; (c) la TC postchemioterapia neoadiuvante dimostra la riduzione delle dimensioni del tumore.

Procedure diagnostiche

- **Prelievo biptico.** Indispensabile per la diagnosi di certezza, dovrebbe essere eseguito chirurgicamente (o per via endoscopica, se possibile, per le forme vescicali e rinofaringee); è necessario for-

Tab. 28.4 Stadiazione chirurgica IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)

Gruppo	Definizione
I	Tumore localizzato, asportato in modo microscopicamente completo. Linfonodi regionali non invasi
II	Tumore localizzato a. asportato con residui microscopici anche sospetti b. asportato in modo microscopicamente completo, ma con linfonodi regionali invasi c. asportato con residui microscopici anche sospetti e linfonodi regionali invasi
III	Tumore localizzato, asportato con residui macroscopici o solo biopsiato
IV	Metastasi a distanza

nica materiale anche per le valutazioni biologiche e genetiche. In casi particolari può essere accettabile una biopsia in più punti della neoplasia con ago tranciante (tru-cut), mentre è sconsigliabile affidarsi esclusivamente alla citologia da agoaspirato. Questa può essere invece utilmente impiegata per un primo screening diagnostico di noduli superficiali (direttamente o sotto guida ecografica).

- **Biopsia osteomidollare.** Diagnosi di invasione metastatica del midollo osseo.
- **Rachicentesi.** Indicata nelle forme parameningee per la valutazione citologica del liquido cefalorachidiano.

Stadiazione

La stadiazione chirurgica IRS (Tab. 28.4) è la più diffusamente adottata. Nella Tab. 28.6 viene riportata anche la stadiazione clinica TNM con le rispettive categorie identificative (Tab. 28.5).

Tab. 28.5 Categorie nella stadiazione clinica TNM per il RMS

T1		Tumore limitato all'organo o struttura di origine
	1a	Dimensioni inferiori o uguali a 5 cm
	1b	Dimensioni superiori a 5 cm
T2		Tumore che invade organi o strutture contigue
	2a	Dimensioni inferiori o uguali a 5 cm
	2b	Dimensioni superiori a 5 cm
N0		Non segni clinici o radiologici di coinvolgimento dei linfonodi regionali
N1		Segni clinici o radiologici di coinvolgimento dei linfonodi regionali
M0		Non segni clinici o radiologici di metastasi a distanza
M1		Evidenza clinica di metastasi a distanza

Tab. 28.6 *Stadiazione clinica TNM*

Stadio	Invasività locale	Dimensioni	Invasione linfonodi regionali	Metastasi a distanza
I	T1	a - b	NO	M0
II	T2	a - b	NO	M0
III	T1 o T2	a - b	N1	M0
IV	T1 o T2	a - b	NO o N1	M1

Fattori prognostici

Sede. La localizzazione genito-urinaria non vescica-prostata (cioè paratesticolare e utero-vaginale) e quella orbitaria sono associate ad evoluzione più spesso favorevole, mentre quelle parameningea e in “altre sedi” hanno prognosi peggiore.

Estensione della malattia. Le forme metastatiche hanno prognosi più severa di quelle localizzate, ma fra queste peso rilevante hanno le dimensioni del tumore (<5 cm o >5 cm) e la sua invasività intesa come coinvolgimento di più organi o strutture contigue (T1 vs T2).

Stadio postchirurgico. Pazienti in stadio I IRS (asportazione completa del tumore alla diagnosi) hanno prognosi migliore di pazienti nei quali il tumore non viene asportato completamente alla diagnosi (stadio II e III).

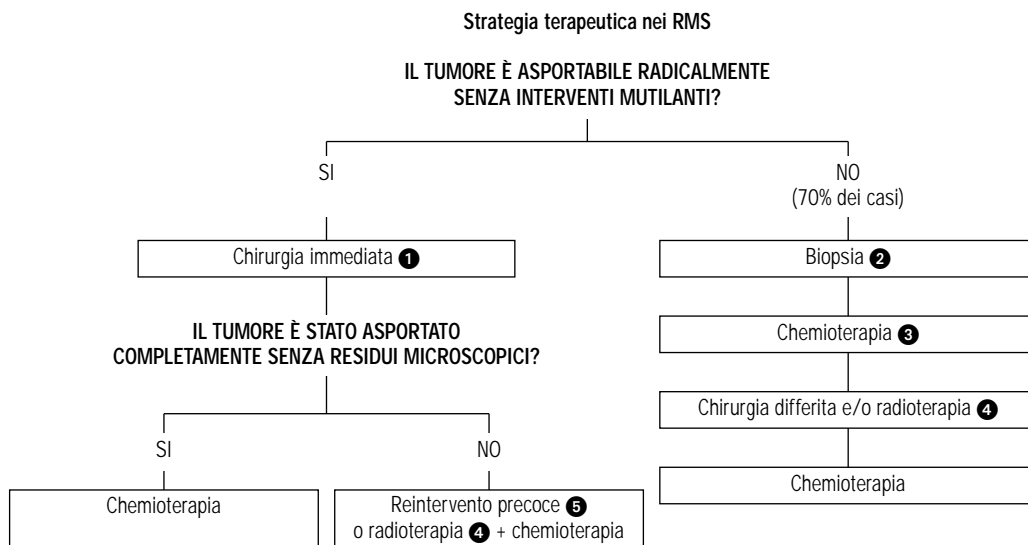
Invasione dei linfonodi regionali. Considerata fattore prognostico sfavorevole.

Istologia. Il sottotipo alveolare è caratterizzato da maggiore aggressività rispetto alle altre forme e si associa a comportamento clinico più sfavorevole.

Età. Recentemente è stato verificato un comportamento più aggressivo della neoplasia nei pazienti con età >10 anni, a parità di altri fattori.

Terapia

Il RMS è un tumore chemio- e radiosensibile: questa caratteristica ha consentito non solo di limitare le recidive e di migliorare la sopravvivenza ma anche di evitare in molti casi interventi demolitivi (amputazioni, asportazioni di vescica, di bulbi oculari).



❶ Nella pratica clinica soltanto pochi RMS di piccole dimensioni, localizzati agli arti o alla parete toracoaddominale e i RMS paratesticolari hanno buone probabilità di essere asportati completamente (stadio I IRS). Per le forme paratesticolari in particolare è raccomandata da tutti i protocolli terapeutici l'orchidofunicolectomia in blocco con la massa e

la legatura alta del funicolo attraverso un approccio chirurgico inguinale.

❷ Interventi iniziali con residui macroscopici non evitano l'impiego di chemio- e radioterapia e non garantiscono una sopravvivenza migliore rispetto ai casi trattati con biopsia iniziale e chemioterapia riduttiva.

>>> Seguito

③ Vincristina, actinomicina-D, adriamicina, ciclofosfamide, ifofosfamide, cisplatino, etoposide somministrati in combinazioni diverse in base allo stadio. Sono descritte associazioni con nuovi farmaci come il topotecan e l'irinotecan.

④ Le dosi di radioterapia consigliate variano da 36 Gy a 45 Gy, in base alla sede e all'entità dei residui. In sostituzione può essere utilizzata la brachiterapia

mediante infissione di vettori sul letto operatorio in combinazione all'asportazione dei residui. La radioterapia esterna non viene in genere raccomandata nei pazienti sotto i 3 anni per il rischio di gravi sequele.

⑤ Nel caso di intervento immediato con residui microscopici è indicato se fattibile un reintervento precoce (*primary re-excision*) (vedi terminologia pag. 4).

Prognosi e follow-up

Circa il 65% dei casi con malattia localizzata ha prognosi favorevole, con sopravvivenza del 90% per le forme in stadio I e del 60% circa per quelle in stadio III. Sono inoltre migliorati gli esiti del trattamento consentendo una qualità di vita accettabile. La prognosi delle forme metastatiche rimane tuttora grave, con sopravvivenze che non superano il 30% nonostante l'impiego di protocolli chemioterapici molto pesanti.

Alla conclusione del trattamento multidisciplinare inizia un programma di follow-up che indipendentemente dallo stadio e dall'istologia continua in generale per 5 anni con controlli clinici e strumentali. Questi vengono progressivamente diradati nel tempo: il maggior numero di recidive si manifesta infatti entro i primi due anni dalla fine del trattamento.

SARCOMI NON RABDO

Considerazioni generali

I SPMnRMS sono un gruppo molto vario di neoplasie che originano da diversi tessuti mesenchimali e sono in età pediatrica molto meno frequenti che nell'adulto. Come i RMS sono ubiquitari: le sedi di più frequente riscontro sono gli arti e la parete toraco-addominale.

La **sintomatologia** d'esordio dipende come per i RMS dalla sede d'insorgenza; è spesso caratterizzata dalla comparsa di una massa che può manifestarsi direttamente o per compressione sugli organi circostanti. Rispetto ai RMS è inferiore la tendenza a dare metastasi ai linfonodi regionali e a distanza.

Gli **accertamenti diagnostici** sono gli stessi dei RMS e la diagnosi definitiva è solo biptica. Nella

valutazione istologica è importante la definizione del grading che per ciascun isotipo può orientare sull'aggressività biologica e sul trattamento più adeguato, in modo simile a quanto avviene per le forme dell'adulto.

Il **trattamento** è multidisciplinare, tenendo in considerazione però che la chemiosensibilità è generalmente inferiore rispetto ai RMS. Tre differenti gruppi di SPMnRMS sono stati individuati in base alla diversa chemiosensibilità:

- *tumori con provata chemiosensibilità* (tumore neuroectodermico periferico primitivo o PPNET, sarcomi di Ewing extraossei o EES, sarcomi indifferenziati o SI; vedi oltre) che vengono trattati secondo gli stessi programmi adottati per RMS;
- *tumori con possibile chemiosensibilità* (fibrosarcoma infantile, sarcoma sinoviale) ai quali viene somministrata chemioterapia e radioterapia solo se l'exeresi non risulta completa;
- *tumori con chemiosensibilità non comprovata* che comprendono diversi tipi istologici: i più frequenti sono il fibrosarcoma di tipo adulto e lo schwannoma maligno. In questo gruppo di tumori la chirurgia ha il ruolo principale, ma nei casi non operabili viene comunque somministrata una chemioterapia adiuvante prima di una chirurgia aggressiva.

La **prognosi** dei SPMnRMS è legata all'estensione della malattia al momento della diagnosi, all'istologia e quindi alla diversa sensibilità ai trattamenti chemioterapici e alla sede da cui dipende spesso la fattibilità dell'asportazione della massa.

Principali isotipi

■ PPNET e sarcoma di Ewing extraosseo
Appartengono alla stessa famiglia di neoplasie neuroectodermiche, da molti Autori accomunate alle

equivalenti forme ossee (vedi Sarcoma di Ewing); insieme rappresentano le forme di più frequente riscontro fra i SPMnRMS pediatrici. Hanno in comune numerose alterazioni citogenetiche, di cui la traslocazione t(11,22) è la più nota e frequente, e presentano caratteristiche cliniche molto simili. Sono neoplasie tipiche dell'adolescenza, prendono origine soprattutto dalla parete toracica (in passato definite anche come tumori di Askin), nella pelvi e negli arti e sono dotate di una spiccata aggressività locale e metastatica. Con trattamenti multidisciplinari la sopravvivenza per le forme localizzate si aggira attorno al 50%.

■ Fibrosarcoma

Si presenta con due forme in rapporto all'epoca d'insorgenza. La *forma infantile* è tipica dei primi 2 anni di vita (sono descritte anche forme connatali), è più spesso localizzata agli arti dove presenta una rapida crescita, è dotata di una certa chemiosensibilità e ha prognosi spesso favorevole. La *forma adulta* ha evoluzione e caratteristiche simili a quella dell'adulto con preferenza per il tronco e il retroperitoneo, è caratterizzata da scarsa chemio-radiosensibilità ed ha prognosi più severa. Recenti studi di citogenetica hanno rivelato la possibile presenza di una traslocazione cromosomica t(12;15) nelle forme infantili, che nei casi di incertezza istologica può essere utile per chiarire la diagnosi e la prognosi.

■ Sarcoma sinoviale

È una neoplasia dell'epoca adolescenziale; si localizza preferenzialmente agli arti inferiori in prossimità delle articolazioni. La resezione è il trattamento di scelta poiché la risposta alla chemioterapia è

incerta anche se alcuni studi hanno riportato risposte del 50% a trattamenti chemioterapici in caso di inoperabilità iniziale del tumore.

■ Schwannoma maligno

Detto anche tumore maligno delle guaine nervose periferiche, si presenta sia nel bambino che nell'adolescente e nel 20% circa dei casi si associa con la malattia di Von Recklinghausen (neurofibromatosi di tipo 1): in questi casi l'aggressività biologica della neoplasia è maggiore. Si localizza soprattutto nel retroperitoneo e agli arti ed a causa della scarsa chemiosensibilità la terapia di scelta rimane un trattamento chirurgico aggressivo iniziale o differito dopo un trattamento chemioterapico di prova.

■ Emangiopericitoma

Riconosce due varietà: una infantile (<1 anno di età) che si localizza superficialmente e ha un'ottima prognosi con la sola asportazione completa, e una dell'adolescente, più aggressiva, che insorge su tessuti profondi e che richiede un trattamento multimodale.

■ Altri sarcomi

Più rari sono l'**angiosarcoma**, soprattutto a sede epatica o retroperitoneale, il **tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde**, a sede prevalentemente addominale e il **tumore rabdoide**, generalmente ad alta malignità e con prognosi infausta nonostante una terapia aggressiva. In età pediatrica sono molto rari anche il **leiomioma sarcoma**, il **liposarcoma** e il **sarcoma epitelioido**, più comuni nell'adulto, per i quali l'escissione chirurgica è sostanzialmente l'unica terapia efficace.

Sarcoma di Ewing

Considerazioni generali

Definizione

Il sarcoma di Ewing (SE) è una neoplasia di origine neuroectodermica che rientra nel gruppo dei tumori a piccole cellule blu rotonde e comprende una forma ossea e una extraossea a carico delle parti molli, entrambe a cellule indifferenziate. Una variante caratterizzata da cellule appartenenti a un diverso stadio maturativo-differenziativo è conosciuta come *tumore neuroectodermico periferico primitivo* (PPNET), che colpisce sia

le ossa sia i tessuti molli. Ewing lo descrisse per la prima volta nel 1921 come tumore delle ossa lunghe, sensibile alla radioterapia, ipotizzandone un'origine endoteliale; dopo l'osteosarcoma è la più frequente neoplasia a localizzazione anche ossea in età pediatrica, epoca della vita in cui i tumori ossei primitivi sono molto rari, avendo un'incidenza maggiore nell'adolescenza.

Nel 25-30% dei casi la malattia è metastatica all'esordio; le sedi più frequentemente interessate (sempre per via ematogena) sono il polmone, il midollo e le ossa, in special modo al rachide.

Eziopatogenesi

La base genetica del SE è rappresentata da una doppia traslocazione t(11;22)(q24;q12), riportata anche in altre neoplasie del tipo neuroectodermico, quali il neuroblastoma, con cui il SE condivide la sede preferita e il tipo di trasmettitore colinergico. La citogenetica ha prospettato una comune origine per questa neoplasia e per i tumori primitivi neuroectodermici; le tipizzazioni risultanti rappresentano oggi i mezzi per la diagnosi differenziale. La Tab. 28.7 riassume le caratteristiche biologiche differenziali.

La neoplasia sarebbe la conseguenza di un input neoplastico sulle cellule neurale colinergiche parasimpatiche postgangliari: ciò spiegherebbe la molteplicità delle sedi colpite, in quanto queste cellule e/o le strutture da esse derivanti sono diffusamente presenti in tutto l'organismo. Il SE è caratterizzato da cellule altamente indifferenziate mentre i PPNET da cellule avviate verso la maturazione/differenziazione neurale: le due neoplasie sarebbero quindi gli estremi di una stessa entità oncologica, con interposta una forma intermedia detta Ewing atipico.

Anatomia patologica

La forma tipica, più indifferenziata, presenta una cellularità disposta a strati in maniera disordinata con una matrice stromale per nulla rappresentata; le cellule sono piccole, rotondeggianti, con un piccolo nucleo rotondo e con un basso indice mitotico: queste caratteristiche microscopiche si modificano nelle forme più mature, con aspetti più ordinati e di-

Tab. 28.7 Tipizzazioni cliniche e biologiche dei tumori neuroectodermici

	Neuroblastoma	PPNET	Ewing
Clinica			
Età	<5 anni	Adolescenza	Adolescenza
Sede	Addome	Torace/pelvi/arti	Torace/pelvi/arti
Marcatori biologici			
Differenziazione neurale	+	+/-	-
Microscopia elettronica: cellula neurale	+/-	+/-	-
Neurotrasmettitori	Adrenergico	Colinergico	Colinergico
Espressione HLA	-	+	+
Caratteristiche citogenetiche			
Traslocazione	-	T(11;22)(q24;q11-12)	T(11;22)(q24;q11-12)
Delezione	1p32	-	-

mensioni via via più grandi della popolazione cellulare che appare immersa in uno stroma sempre più rappresentato.

Incidenza

Non sono disponibili dati uniformi e affidabili sulla reale incidenza della neoplasia, se non per una maggiore frequenza della sua forma ossea, nella seconda decade di vita e con una certa preferenza per il sesso maschile e la razza bianca.

Clinica

Le sedi più colpite sono le estremità, le distali più che le prossimali, la pelvi, la parete toracica, il capo e il collo.

La sintomatologia è tipicamente correlata alla sede d'insorgenza: dolore con tumefazione evidente e/o palpabile, fratture spontanee patologiche.

È talora presente la febbre, sintomo che spesso può trarre in inganno (sospetto di osteomielite) e ritardare la diagnosi.

Nella malattia metastatica alla diagnosi la sintomatologia iniziale è determinata da una complicanza, come la lombosciatalgia ricorrente da lesione secondaria del rachide.

Diagnosi differenziale

- Osteomieliti.
- Tumori ossei benigni.
- Osteosarcoma.
- Linfoma osseo.
- Metastasi da neoplasie non ossee.

Diagnosi

Dati di laboratorio

- Non esistono marker specifici nel siero o nelle urine.
- Il dosaggio della LDH sembra avere una certa importanza, poiché si è notata una correlazione tra livelli sierici elevati e prognosi peggiore.
- La ricerca e il dosaggio della NSE sono utili nei casi di PPNET, caratterizzati alla diagnosi da elevati valori dell'enzima, con ritorno ai valori normali nei casi rispondenti alle terapie.

Dati di immagine

- Radiografia standard. Nelle forme a interessamento osseo evidenzia una lesione diafisaria, con interruzione della corticale, e una reazione perio-

stea spesso imponente che si accompagna talora alla presenza di tumefazione delle parti molli circostanti.

- Ecografia/TC. Caratterizzano al meglio le lesioni osservate nelle radiografie.
- RMN. Fornisce ottime indicazioni sullo stato del midollo osseo (sezioni in T1) e sulle lesioni delle parti molli (sezioni in T2).
- Angiografia. Raramente utilizzata per approfondire lo studio della vascolarizzazione della massa e dei suoi rapporti con i grossi vasi.

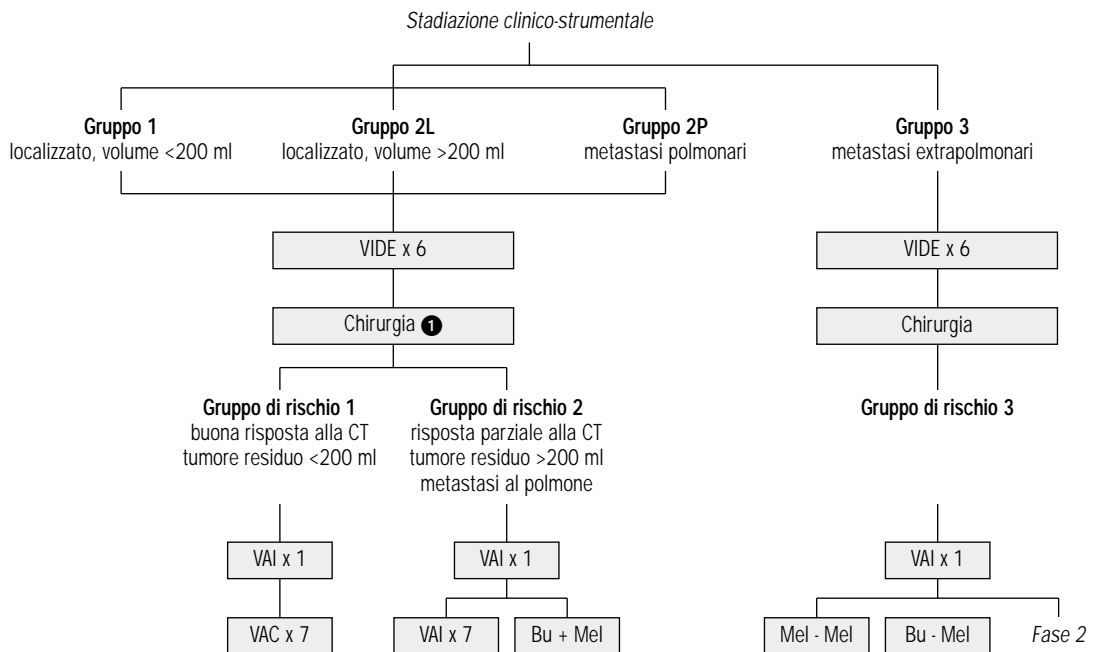
- Scintigrafia ossea con ^{99}Tc . Utile completamento diagnostico per determinare il tipo e la sede specifica di lesioni ossee, primitive o metastatiche.

Procedure diagnostiche

- Biopsia con ago tranciante (tru-cut). Consente uno studio (almeno immunocitochimico) veloce, sicuro e accurato delle localizzazioni alle parti molli.
- Biopsie osteomidollari. Fondamentali per la stadiazione della malattia, vengono eseguite generalmente nel corso della procedura di cui sopra.

Terapia

Algoritmo terapeutico dal Protocollo Europeo "Euro-Ewing 1999"



❶ La chirurgia può essere immediata quando alla diagnosi è possibile una exeresi radicale conservativa.

CT = chemioterapia; VIDE = vincristina (VCR) + ifosfamide (IFO) + doxorubicina (DOX) + etoposide (ETO); VAI = VCR + actinomicina-D (ACT) + IFO; VAC: VCR + ACT + ciclofosfamide (CYC); Mel = melfalan; Bu: busulfan.

Prognosi

I SE sono divisi in un gruppo a **basso rischio** e uno **ad alto rischio**. Fattori di rischio sono:

- presenza, sede e dimensioni delle metastasi alla diagnosi (lesioni secondarie al midollo o alle ossa

sono più sfavorevoli rispetto a metastasi polmonari isolate);

- dimensioni ed estensione del tumore primitivo (lesioni ossee prossimali);
- sede al tronco e alla pelvi;
- valori elevati di LDH;

- scarsa risposta istologica alla chemioterapia;
 - ancora controverso il ruolo prognostico della *p53* e del *MDM2*.
- Dopo terapia combinata chirurgica e adiuvante,

la sopravvivenza libera da eventi (event-free survival, EFS) dei sarcomi delle parti molli è compresa nell'insieme fra il 50 e l'80% (RMS 70%, sarcoma di Ewing extrascheletrico e PNET circa 50%).

Linfomi

Considerazioni generali

La maggior parte delle neoplasie solide sono esito di proliferazioni abnormi delle cellule di un organo o di un tessuto e quindi si caratterizzano per la loro origine anatomica circoscritta e per il fatto che possono diffondersi dal loro punto di origine (invasione locale-metastasi); i linfomi differiscono radicalmente da questo modello per il fatto di essere neoplasie a carico di cellule costituenti il sistema immunitario e come tali sistemiche. Questa loro caratterizzazione restringe di molto il ruolo della chirurgia, che ha solo scopo diagnostico (biopsia), di valutazione (second look postchemioterapico) e di risoluzione delle possibili complicanze (occlusione e perforazione intestinale, volvolo).

Incidenza, età e sesso

Costituiscono circa il 10% dei tumori in età infantile; sono le neoplasie più frequenti dopo le leucemie e i tumori del sistema nervoso centrale. Nel 60-70% dei casi si tratta di linfomi non Hodgkin (LNH), nei restanti di malattia di Hodgkin (LH). I LNH hanno un'incidenza lievemente più alta rispetto ai LH nella primissima infanzia, ma tale differenza decresce con l'aumento dell'età.

Il rapporto M:F nei LNH è di 2-3:1.

Fisiopatologia

Le diverse caratteristiche dei linfomi pediatrici rispetto a quelli dell'adulto sono presumibilmente una conseguenza di differenze relative all'"età" del sistema immunitario: in pratica, il bambino deve ancora sviluppare un repertorio immunitario in grado di rispondere a un alto numero di antigeni ambientali e possiede quindi un numero molto più grande di probabilità di "contatti antigenici" rispetto all'adulto.

Inoltre, dal momento che la produzione di una specifica risposta immunitaria implica la selezione

di un clone di linfociti in cui il riordinamento dei geni recettori di antigeni (o geni immunoglobulina o geni recettori della cellula antigene T) produca molecole con l'appropriata reattività, è probabile che il sistema immunitario nei bambini contenga, rispetto all'adulto, un rapporto molto più alto di cellule linfoide precorritrici, cellule cioè in grado di subire i riordinamenti molecolari necessari per generare una specifica reattività immunologica.

Nel bambino ciò è dimostrato, nel caso del sistema della cellula T, dal gran numero di iperplasie del timo, sede della differenziazione di questa cellula. Nel linfoma linfoblastico, che è il linfoma a cellula T più frequente in età infantile, è infatti presente in un'alta percentuale dei casi una certa iperplasia timica. Questa osservazione, unitamente al dato che le leucemie linfoblastiche acute rappresentano un gruppo di neoplasie a origine dalle cellule pre-B o da stipiti precursori delle cellule T, consente di formulare l'ipotesi che i tumori linfoide prendano origine dagli stipiti cellulari precursori dei linfociti nel midollo osseo e nel timo, più che dalle cellule linfoide immunocompetenti (Tab. 28.8).

I recenti progressi in biologia molecolare hanno fornito i mezzi per esaminare le cause del comportamento neoplastico a livello di espressione genica: i linfomi sono espressioni di mutazioni genetiche nelle cellule linfoide, delle quali almeno una è spesso una traslocazione cromosomica.

Tab. 28.8 Classificazione WHO dei linfomi

Linfomi non Hodgkin	Forma a cellule B	
	Forma a cellule non B e non T	
	Forma a cellule T	
Linfomi di Hodgkin	Forma nodulare	A prevalenza linfocitaria
	Forma classica	Cellularità mista

LINFOMI NON HODGKIN

In età pediatrica i LNH sono in genere ad alto grado di malignità; i tipi istologici più comuni sono tre:

Linfoma linfoblastico

- *Immunofenotipo*: TdT, CD1a, CD3, CD4, CD8, CD13+/-, CD33+/-
- *Anomalie citogenetiche*: t14(q11.2)TCR α / δ , t7(q35) TCR β , t7(p14-15)

Linfoma di Burkitt

- *Immunofenotipo*: sIgM, κ/λ restrizione, CD19, CD20, CD22, CD10, BCL6+
- *Anomalie citogenetiche*: t(8;14)(q24;32) IGH/MYC

Linfoma diffuso a larghe cellule (linfoma anaplastico a larghe cellule)

- *Immunofenotipo*: CD30, ALK, EMA, CD3+/-, CD2, CD4, CD43+/-, CD25
- *Anomalie citogenetiche*: t(2;5)(p23;35)ALK/NPM

Le forme linfoblastiche, immunoblastiche, a grandi cellule bizzarre (Ki.1+) e centroblastiche vengono raccolte nel gruppo dei linfomi ad alta malignità, tipici dell'infanzia, caratterizzato dalle forme a origine dalla linea a cellule B (41-50%), a cellule T (35-50%) o raramente dalle forme non-B e non-T.

Clinica

I sintomi iniziali sono quasi sempre molto sfumati e aspecifici (a eccezione dei linfomi di Burkitt), quali arresto della crescita, febricola, inappetenza in un piccolo paziente "svogliato" e non reattivo agli stimoli dell'ambiente circostante. La sede addominale è quella preferita, in special modo dalle forme B-cellulari tipo Burkitt che, in linea di massima, prendono origine dai linfonodi con successiva rapida estensione al mesentere e a tutto il retroperitoneo.

Dolore, vomito e segni clinici da "occupazione di spazio" sono i sintomi della malattia in fase conclamata, che può anche presentarsi con un quadro acuto da occlusione intestinale (invaginazione o volvolo) (vedi più avanti Fig. 28.8) o da distress respiratorio (invasione mediastinica e/o polmonare).

Diagnosi

- Indagini di laboratorio su prelievo di sangue periferico e/o di midollo (profilo morfologico e immunologia, antigeni di superficie ecc.)

- Nei casi con quadri non dirimenti (ad es. midollo non infiltrato), istopatologia da biopsia.

Terapia

Terapia medica

Si applicano complessi protocolli chemioterapici in base al tipo istologico e allo stadio (Tab. 28.9), che possono prevedere il trapianto di midollo osseo. La radioterapia è prevista nel caso delle localizzazioni al sistema nervoso centrale.

Terapia chirurgica

- Biopsia linfonodale a cielo aperto.
- Asportazione della massa primitiva, se possibile, in caso di esordio con una complicanza (addome

Tab. 28.9 Classificazioni in uso per i LNH

Classificazione	Stadio	Definizione
St. Jude (LNH)	I	Tumore unico extranodale o localizzato a linfonodo ma mai al mediastino e all'addome
	II	Tumore unico con linfonodi regionali interessati ma sempre dallo stesso lato del diaframma: <ul style="list-style-type: none"> a. due o più linfonodi b. due lesioni non a linfonodi con o senza invasione linfonodale Tumore primitivo intestinale, con o senza linfonodi, asportato anche in maniera non radicale
	III	Tumore sopra- e sottodiaframmatico: <ul style="list-style-type: none"> a. due lesioni singole extranodali b. due o più lesioni linfonodali Tumore a mediastino, pleura e timo Tumore esteso addominale, non eradicabile Tumore para- o epidurale
	IV	Uno dei precedenti con interessamento del sistema nervoso centrale o del midollo per più del 25%
Uganda (Burkitt)	A	Tumore singolo extraddominale
	AR	Tumore addominale asportato in maniera radicale e senza lesioni extraddominali
	B	Tumore extraddominale con lesioni multiple
	C	Tumore addominale con o senza lesioni alla mascella
	D	Tumore addominale con lesioni extraddominali diverse da una lesione singola alla mascella

acuto da volvolo o da invaginazione su linfoma intestinale), seguita da chemioterapia.

I casi in cui è stata possibile un'exeresi radicale prechemioterapica hanno prognosi migliore.

- La chirurgia di exeresi parziale (*debulking*) non ha alcun ruolo.

LINFOMA DI HODGKIN

La prima descrizione di questa malattia risale al 1832, per opera di Hodgkin, che la ritenne un processo infiammatorio a carico di tutti gli organi linfoidi. Soltanto dopo più di mezzo secolo venne individuato l'aspetto istopatologico caratterizzante questa malattia: la cellula di Reed e Sternberg.

Età e sesso

Il linfoma di Hodgkin (LH) presenta un'incidenza bimodale: l'età pediatrica più colpita appare quella compresa tra i 10-12 e i 15 anni, mentre il secondo picco è in età più avanzata (45-65 anni). Nella prima infanzia i maschi sono più colpiti delle femmine mentre il rapporto si inverte con il progredire dell'età.

Eziopatogenesi

Il LH è stato osservato in gemelli monovulari, con un'evidente familiarità specifica (padre-figlio). Alcune infezioni da contagio sono state in passato evocate nella patogenesi: oggi si suppone piuttosto una loro partecipazione come causa di calo immunitario predisponente, anche se in alcuni casi sono state riscontrate inclusioni genetiche (DNA) da virus di Epstein-Barr nelle cellule di Reed-Sternberg.

Classificazione

Sono identificati due tipi di linfoma di Hodgkin (Tab. 28.10).

LH nodulare. Neoplasia le cui cellule hanno caratteristiche delle cellule B del centro germinale funzionale, essendo capaci di produrre i trascritti mRNA delle immunoglobuline.

Tab. 28.10 Classificazione istologica del LH

Linfoma di Hodgkin nodulare	A predominanza linfocitaria (NLPHL)
Linfoma di Hodgkin classico	A predominanza linfocitaria
	Sclerosi nodulare
	A cellularità mista
	A deplezione linfocitaria

LH classico. Neoplasia a cellule B in cui le cellule di Reed-Sternberg mostrano caratteristiche del centro germinale alterato o di cellule B post-centro germinale che hanno perso la capacità di produrre i trascritti mRNA delle immunoglobuline. La perdita dei trascritti delle immunoglobuline è stata attribuita al de-riarrangiamento nel processo di trascrizione.

Clinica

L'esordio della malattia è spesso anodino e i sintomi iniziali, a prescindere dall'aumento di volume dei linfonodi, sono sfumati e possono indurre a errore e/o ritardo diagnostico: febbre, perdita di peso >10%, sudorazione notturna (cosiddetti sintomi B, che se presenti sono segno di malattia sistemica), prurito persistente, facile affaticabilità, astenia e anoressia.

La comparsa di interessamento dei linfonodi, sopraclavari e latero-cervicali o mediastinici (60%), è spesso indice di malattia in fase avanzata: i linfonodi si presentano fissi sui piani sopra e sottostanti, di consistenza dura, spesso dolenti e tendenti rapidamente a conglobarsi. In una modesta percentuale di casi l'esordio è a livello dei linfonodi ascellari e/o inguinali (l'interessamento iniziale delle stazioni linfonodali sottodiaframmatiche è comunque raro).

La presenza di interessamento linfonodale mediastinico può essere causa di distress respiratorio; sono possibili dislocazioni tracheali da linfadenopatie latero-cervicali di notevole entità, tali da determinare difficoltà anche all'intubazione endotracheale.

La comparsa di spleno- ed epatomegalia è segno di malattia avanzata, così come il coinvolgimento di strutture endotoraciche quali il timo, il parenchima polmonare, la pleura e lo stesso pericardio.

Diagnosi

Dati di laboratorio

- Anemia da emolisi o da deficit di ferro per anormale accumulo nel fegato e nella milza; talora leucocitosi e ipereosinofilia, VES aumentata, cupremia e ferritina elevati; segni di attivazione del sistema reticoloendoteliale.

Dati di immagine

- Ecografia dell'addome, TC del torace e dell'addome e/o RMN addominale per la ricerca di lesioni in queste sedi.

Procedure diagnostiche

- Biopsia ossea e midollare; la biopsia di un linfonodo o di un pacchetto linfonodale, nei casi di linfomi di conglobati, consente di porre diagnosi di certezza.
- Negli studi europei la stadiazione è generalmente solo clinico-radiologica (Tab. 28.11). Negli USA la stadiazione clinico-radiologica è seguita da una stadiazione chirurgica, almeno per i casi in cui gli accertamenti clinico-strumentali risultino di dubbia interpretazione. La laparotomia comporta una minuziosa esplorazione dell'addome, l'asportazione della milza e di eventuali milze accessorie nei casi a interessamento accertato dell'organo, la biopsia dei due lobi epatici e l'ispezione palpatoria con biopsia dei linfonodi paraortici, celiaci, mesenterici, iliaci, dell'ilo splenico e della porta hepatis.

Terapia

La **radioterapia** costituisce il trattamento essenziale in molte forme di LH.

La **chemioterapia** (adriamicina, bleomicina, vinblastina, ciclofosfamide, metotrexate ecc.) viene utilizzata in alternanza con la radioterapia, con dosi e finestre terapeutiche adeguate allo stadio della malattia.

La **chirurgia** ha solo finalità diagnostiche e non terapeutiche. Nelle pazienti per le quali è prevista la radioterapia addominale può essere utile la trasposizione sulla linea mediana e dietro l'utero delle ovaie, al fine di minimizzare i danni da radioterapia.

Tab. 28.11 Stadiazione LH (Ann Arbor)

Stadio	Definizione
I	a. Lesione a un solo linfonodo (I) b. Lesione a un solo organo o sede extralinfatica (IE)
II	a. Lesione a due o più linfonodi dallo stesso lato del diaframma (II) b. Lesione localizzata a un organo o una sede extralinfatica e a uno o più linfonodi dallo stesso lato del diaframma (IIE)
III	a. Lesione alle stazioni linfonodali in entrambi i lati del diaframma (III) b. IIIa con lesioni alla milza (IIIS) oppure con lesioni a organi oppure a sedi extralinfatiche (IIIE) c. IIIa con lesioni a organi e sedi extralinfatiche associate (IIISE)
IV	Lesioni diffuse a uno o più organi extralinfatici con o senza lesioni nodulari associate

In presenza di compressione sulle vie aeree e conseguente distress respiratorio è preferibile ricorrere a radio-chemioterapia, rapidamente efficace nel ridurre la massa linfomatosa, precedute dalla sola biopsia anziché da intervento di exeresi formale.

Prognosi

La prognosi è legata al tipo istologico, allo stadio e alla responsività alle terapie; in linea di massima si può affermare che la sopravvivenza libera da ricadute, nei bambini affetti da LH e da LNH, sia compresa fra il 60 e il 70%.

Tumori delle cellule germinali

Considerazioni generali

Definizione

I tumori a cellule germinali (TCG) sono un gruppo abbastanza eterogeneo di neoplasie, conosciute fino a qualche anno fa con il termine generico di teratomi, che a partire da un'origine comune (la cellula germinale primordiale) sono capaci di differenziarsi lungo molteplici vie evolutive dando origine a una varietà di tipi istologici, caratterizzati spesso da una spiccata aggressività (il loro tempo di raddoppiamento è di circa 20 giorni, molto simile a quello dei LNH ad alto grado).

A oggi poco o nulla si conosce della biologia di queste neoplasie e della loro associazione con sindromi malformative complesse, a prescindere dalla saltuaria presenza di schisi del rachide in casi di teratoma sacrococcigeo; è allo studio una possibile correlazione tra TCG e alterazioni a livello del cromosoma 12.

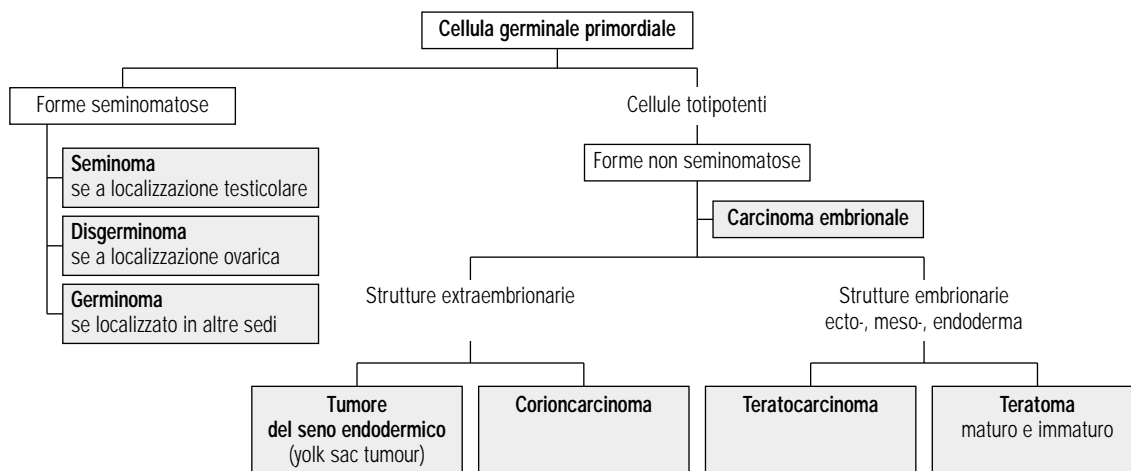
Localizzazione

La sede di questi tumori è rappresentata dalla linea di migrazione craniocaudale delle cellule germinali primitive: queste si fanno strada parallelamente alla linea

del sistema nervoso centrale, mantenendosi lungo l'asse mediano del corpo in sede anteriore al di sopra del diaframma, in sede posteriore al di sotto. Le possibili localizzazioni sono a encefalo, naso-faringe, collo, mediastino, stomaco, retroperitoneo, utero e vagina, regio-

ne sacrococcigea (TCG *extragonadici*, caratteristici dei neonati e dei bambini nei primi 3 anni di vita), oppure a ovaie o testicoli (TCG *gonadici*, più frequenti nella seconda infanzia e nell'adolescenza). Le localizzazioni preferite sono le ovaie (45%) e il sacrococcigeo (40%).

Embriopatogenesi



Lo sviluppo dei diversi istotipi dipende dai diversi momenti differenziativo-evolutivi durante i quali la cellula germinale primordiale può essere colpita da un input proliferativo (teratomi) oppure neoplastico (TCG maligni), prima o dopo l'inizio della maturazione gonadica (*forme seminomatose* o *non seminomatose*).

■ TCG seminomatosi (germinomi)

Derivano dalla cellula germinale già avviata verso la maturazione gonadica, si localizzano più frequentemente nell'ovaio (disgerminoma), nel mediastino anteriore, nella regione pineale, nel testicolo (seminoma); la localizzazione al testicolo è rarissima in età pediatrica ed è spesso legata a un'alterazione genetica del tipo XXY in soggetto con testicolo ritenuto (percentuale di incidenza che varia dallo 0,3 al 4%).

■ TCG non seminomatosi

Sono espressione di un input neoplastico o proliferativo che può colpire le cellule germinali prima della loro differenziazione extraembrionaria (*carcinoma embrionale*) o successivamente nella fase extraembrionaria (*corioncarcinoma*, *tumore del seno endodermico*) o infine durante la maturazione embriona-

ria, con esito in forme benigne (*teratoma*, *cisti dermoide* ed *epidermoide*) o maligne (*teratocarcinoma*).

Carcinoma embrionale (CE). È costituito da cellule multipotenti e rappresenta la forma più indifferenziata e più aggressiva dei TCG non seminomatosi.

Tumore del seno endodermico (TSE). È conosciuto anche come *tumore del sacco vitellino* o *yolk sac tumor* (YST). Questo tumore e il **corioncarcinoma** sono neoplasie più differenziate, con spiccata tendenza alla disseminazione metastatica. Il TSE puro o associato a teratoma è spesso presente nelle gonadi e nei tumori sacrococcigei dei bambini.

Teratoma. È costituito da elementi derivanti dai tre foglietti embrionali (ectoderma, mesoderma ed endoderma); può presentare aspetto cistico e/o solido e contenere strutture organoidi quali capelli, sebo, denti, ossa (da cui la definizione di "tumore mostruoso", dal greco $\theta\eta\rho\alpha\sigma$ = mostro). Può essere *maturo* (TM), quando è costituito da tessuti ben differenziati, o *immaturo* (TI) quando è presente, nel contesto di tessuto maturo, vera e propria neuroglia o tessuto neuroepiteliale, che richiama i componenti del medulloblastoma, dell'ependimoma o le strut-

ture del nevrasso. Al TI viene di norma attribuito un "grading" da 0 a 3 in relazione all'estensione di tale componente neurale e all'attività mitotica presente. L'aggressività biologica dei teratomi è tanto minore quanto più maturo è il tumore, così che il TM è considerato benigno; ancora controverso è invece il problema riguardante il comportamento biologico dei TI. Secondo l'ipotesi più accreditata, l'aggressività è determinata dalla sede di insorgenza: in sede ovarica e mediastinica l'imaturità è sinonimo di malignità, mentre nel testicolo l'imaturità non è indice di potenziale comportamento sfavorevole. Le forme sacrococcigee sono di norma etichettate come a comportamento indeterminato. È documentata la possibilità che un teratoma inizialmente benigno e non asportato radicalmente manifesti, con l'andare del tempo, segni di trasformazione maligna con tendenza all'infiltrazione locale e alla diffusione metastatica ("viraggio istologico"). Non è del tutto certo se ciò si debba a una degenerazione cellulare neoplastica oppure all'emergere di linee cellulari maligne già presenti alla nascita.

Cisti dermoidi. Frequentemente a carico dell'ovaio, rappresentano un aspetto bifasico o bifillico del teratoma con derivati ectodermici che non sono presenti nelle **cisti epidermoidi**, definite come aspetti monofasici del teratoma e caratterizzate dalla tipica e prevalente localizzazione testicolare, dai tipici epitelio squamoso e contenuto cheratinico.

■ Forme miste

Sono caratterizzate da inclusioni di teratoma in TCG maligni o sono vere e proprie forme istopatologiche con elementi rappresentativi di due o, meno frequentemente, di più tipi istologici; la percentuale dei pattern rappresentati determina la denominazione del tipo. Schematicamente sono rappresentate da:

- carcinoma embrionale e teratoma maturo e/o immaturo;
- yolk sac tumor e teratoma maturo/immaturo;
- seminoma e teratoma;
- seminoma e carcinoma embrionale;
- corioncarcinoma e carcinoma embrionale;
- corioncarcinoma e teratoma;
- corioncarcinoma e seminoma;

Incidenza, età e sesso

I TCG dell'età pediatrica sono tumori rari: rappresentano infatti circa il 2% di tutte le neoplasie maligne diagnosticate in tale fascia di età. Presentano una tipica distribuzione bimodale con due picchi intorno ai 2 e ai 20 anni di età (Fig. 28.8).

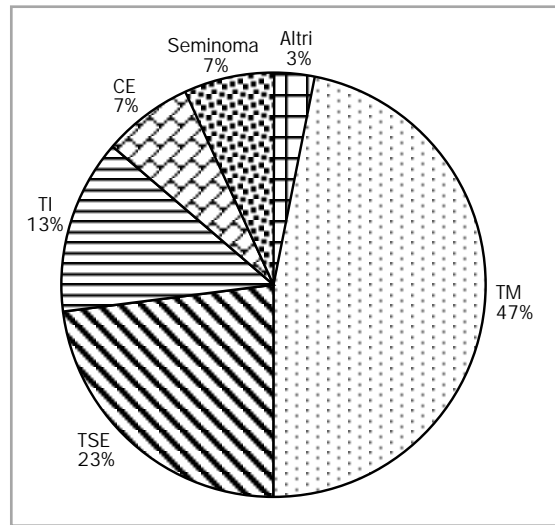


Fig. 28.8 Incidenza relativa delle diverse forme di TCG.

Clinica

I TCG si caratterizzano talvolta per la presenza di una massa apprezzabile all'ispezione, come per esempio nelle forme cervicali (Cap. 9), sacrococcigee (Cap. 12) oppure testicolari, in cui l'aumento di volume della gonade è di solito un reperto casuale dei genitori o del curante (Cap. 22).

Le localizzazioni mediastiniche (Cap. 15), retroperitoneali (Cap. 21) e in generale quelle "profonde" sono spesso silenti o caratterizzate da esordio subdolo, con sintomi vaghi quali febbre, ritardo della crescita, inappetenza e distensione addominale e, in caso di localizzazione toracica, da sintomi respiratori più o meno sfumati.

Nel neonato i TCG a sede cervicale (Cap. 9) possono determinare vere e proprie sindromi da distress respiratorio, tali da richiedere anche un'assistenza ventilatoria ed un intervento chirurgico urgente (in questi casi anche di exeresi riduttiva non radicale).

Diagnosi

Dati di laboratorio

Nel siero dei pazienti affetti da TCG possono essere rilevabili uno o due marker tumorali, utili sia in fase di prima diagnosi sia per la scoperta precoce di malattia persistente dopo terapia o di recidiva: l'alfa-fetoproteina (alfa-FP) e la frazione beta della gonadotropina corionica umana (beta-hCG).

I due marker sono elevati nel 90% dei TCG non seminomatosi (definiti per questo motivo “tumori secernenti”), mentre sono appena rilevabili nel 30% dei casi dei TCG seminomatosi (tendenzialmente definiti “tumori non secernenti”).

- Alfa-FP. È normalmente elevata durante la vita fetale e diminuisce progressivamente dopo la nascita, raggiungendo valori normali dopo l’ottavo mese di vita. Ha un tempo di dimezzamento (emivita plasmatica) di 5 giorni, mentre la beta-hCG ha una emivita plasmatica di circa 24-36 ore.

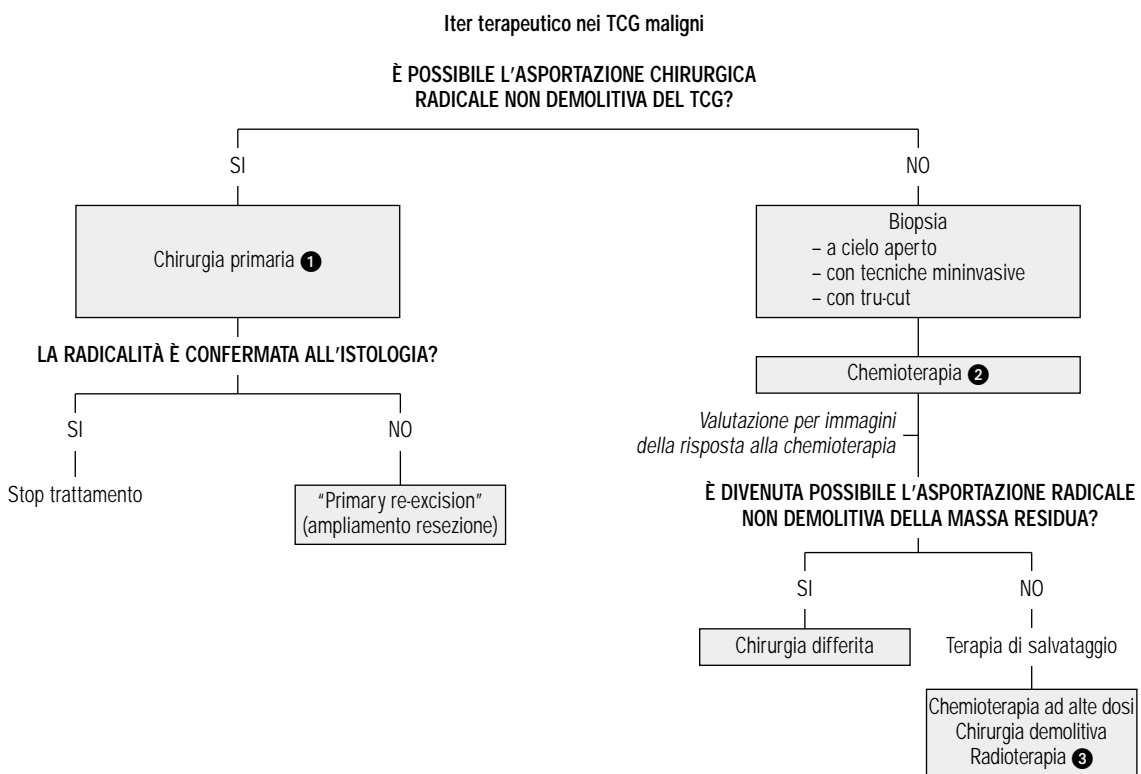
L’alfa-FP è aumentata nel 90% dei TSE, nel 70% dei CE e in alcuni casi di TI.

- Beta-hCG è sempre elevata nel corioncarcinoma e nel 70% dei TCG in generale.

Dati di immagine

- Ecografia, TC e/o RMN. Sono utilizzati, in base alla sede, per definire le caratteristiche e la natura cistico-solido della massa, unitamente ai rapporti con le strutture vicine, quali i grossi vasi (staging per immagini).

Terapia



❶ La chirurgia primaria alla diagnosi, quando possibile, è il primo ed essenziale momento terapeutico in tutti i pazienti affetti da TCG, maligni. Deve mirare ad accertare l’estensione della malattia e ad asportare radicalmente il tumore primitivo (purché la ricerca della radicalità non comporti interventi demolitivi: tattica “prudente e non aggressiva”). Anche nei teratomi maturi l’exeresi deve essere effettuata il più precocemente e nel modo più radicale possibile, a causa della potenziale capacità alla recidiva e al vi-

raggio istologico di residui anche microscopici. L’exeresi deve essere sempre seguita da biopsie multiple sul letto tumorale per confermare l’ottenimento della radicalità.

❷ La chemioterapia primaria è prevista quando sia impossibile effettuare una chirurgia radicale se non a rischio di estese demolizioni, o quando siano presenti metastasi alla diagnosi (eccetto per i primitivi testicolari, nei quali si raccomanda sempre la rimozione del tumore). Il protocollo nazionale AIEOP 2004-TCG

Segue >>>

>>> Seguito

maligni prevede l'uso dello schema PEB (cisplatino, etoposide e bleomicina) alternato allo schema PEI (cisplatino, etoposide, ifosfamida) in rapporto al tipo istologico, alla stadiazione e al decorso (Tab. 28.12).

③ La radioterapia rappresenta un'efficace arma te-

rapeutica nel caso dei germinomi. La rarità di questo istotipo nei bambini e le pesanti sequele alla terapia, insieme alla disponibilità di una valida alternativa terapeutica, limitano l'indicazione esclusivamente a casi ben selezionati.

Tab. 28.12 Stadiazione POG/CCG (protocollo AIEOP 2004)

TCG extragonadici	
I	Resezione microscopicamente completa del tumore con coccigeotomia nel caso di tumore sacrococcigeo; margini tumorali negativi; marker negativi o normalizzati secondo la loro emivita plasmatica
II	Residui microscopici, linfonodi negativi, marker tumorali positivi o negativi
III	Residuo macroscopico o solo biopsia diagnostica; linfonodi regionali positivi o negativi; marker positivi o negativi
IV	Metastasi a distanza; marker positivi o negativi
NB. Nella malattia extragonadica l'interessamento dei linfonodi regionali all'imaging o all'esame istologico, indipendentemente dall'entità dell'exeresi del tumore primitivo e degli stessi, assegna il caso allo stadio III.	
TCG testicolare	
I	Tumore limitato al testicolo e completamente rimosso tramite orchietomia per via inguinotomica; marker negativi o normalizzati durante il decorso postoperatorio, secondo la loro emivita plasmatica; linfonodi retroperitoneali negativi all'imaging; esame istologico negativo per neoplasia nel tessuto di radicalizzazione inguino-scrotale nei casi di orchietomia transscrotale
II	Orchietomia eseguita per via trans-scrotale con rottura del tumore; malattia microscopica nello scroto o nel cordone spermatico; interessamento dei linfonodi retroperitoneali all'imaging (<2 cm); esame istologico positivo per neoplasia nel tessuto di radicalizzazione inguino-scrotale nei casi di orchietomia transscrotale; marker positivi o negativi
III	Interessamento dei linfonodi retroperitoneali >2cm all'imaging; marker positivi o negativi
IV	Presenza di metastasi a distanza; marker positivi o negativi
TCG ovaio	
I	Malattia limitata all'ovaio (alle ovaie) e completamente asportato; washing peritoneale negativo per cellule maligne. Nessuna evidenza clinica, radiologica o istologica di malattia estesa oltre l'ovaio/e; marker tumorali normalizzati dopo la chirurgia secondo la loro emivita; la presenza di "gliomatosis peritonei" non altera lo stadio
II	Malattia microscopica residua o positività linfonodale <2 cm (misurazione del patologo); washing peritoneale negativo per cellule maligne; marker tumorali positivi o negativi; la presenza di "gliomatosis peritonei" non altera lo stadio
III	Interessamento linfonodale >2cm (misurazione del patologo); malattia macroscopica residua o sola biopsia; coinvolgimento dei visceri per contiguità (omento, intestino, vescica); washing peritoneale positivo per cellule maligne; marker tumorali positivi o negativi
IV	Metastasi a distanza, marker positivi o negativi
TCG in tutte le sedi	
<i>Metastatico occulto</i> stadio I ma con marker tumorali persistentemente positivi dopo la chirurgia radicale	

Prognosi

La possibilità di un approccio multidisciplinare e soprattutto l'utilizzo di schemi chemioterapici con

cisplatino hanno completamente rivoluzionato la prognosi di queste malattie, permettendo di ottenere percentuali di sopravvivenza variabili dall'80 al 100%.

Tumori rari

In età pediatrica si considerano rari quei tumori maligni che hanno un'incidenza inferiore ai 2 casi: 1.000.000 bambini sotto i 16 anni, il che equivale a meno del 2% circa di tutti i tumori maligni pediatrici.

Si tratta di tumori che vengono osservati di rado anche in centri specializzati e che possono dare problemi di inquadramento diagnostico e di approccio terapeutico. Alcune di queste neoplasie sono raggruppate in protocolli di studio, quali i tumori epiteliali del fegato (vedi Cap. 20) e i tumori a cellule germinali (vedi sopra); altre, di cui alcune a espressione endocrina, maligne o borderline, non hanno in ambito pediatrico criteri univoci di trattamento e sono presentate di seguito o in altri capitoli (tumori della mammella, Cap. 10; tumori della tiroide, Cap. 14; timoma Cap. 15; feocromocitoma, carcinoma del surrene, neoplasie pancreatiche, carcinoma renale, Cap. 21).

Carcinoma nasofaringeo

Il carcinoma nasofaringeo rappresenta circa il 20% delle neoplasie naso-faringee pediatriche (rispetto all'80% dell'epoca adulta); colpisce più spesso gli adolescenti. La forma istologica più comune in età pediatrica è quella indifferenziata non ghiandolare, di solito associata a un infiltrato linfoide (definita anche "linfoepitelioma").

I **sintomi** dipendono dalla sede e dalla velocità di crescita della neoplasia: le forme della regione laterale inizialmente provocano ipoacusia e/o dolore in regione mandibolare omolaterale; le forme localmente avanzate possono provocare ostruzione nasale, epistassi o disturbi da compressione dei nervi cranici. Una linfoadenopatia è presente nell'80% dei casi alla diagnosi e può accadere che sia l'unico sintomo quando il tumore primitivo non è ancora evidente.

La **diagnosi** comprende TC e RMN, valutazione endoscopica ORL, biopsia del tumore primitivo o di un linfonodo metastatico; la *diagnosi differenziale* include principalmente rhabdomyosarcoma e linfoma.

Il **trattamento** è chemioterapico (carboplatino, 5-fluorouracile) e radioterapico (50-60 Gy); compito della chirurgia è solitamente solo quello di fornire un prelievo biotico.

La **prognosi** è inversamente proporzionale all'età e all'estensione della malattia: la presenza di metastasi a distanza evidenziabile alla diagnosi in meno del

10% dei casi (soprattutto ai polmoni e alle ossa) e il coinvolgimento dei nervi cranici o della base cranica sono fattori prognostici negativi. I tumori confinati al naso-faringe hanno sopravvivenza superiore all'80%, mentre nelle forme con coinvolgimento linfonodale regionale la sopravvivenza si abbassa al 40% circa.

Tumori delle ghiandole salivari

La maggior parte delle masse a carico delle ghiandole salivari e in particolare della parotide è rappresentata da lesioni angiomatiche benigne, tipiche della prima infanzia e che non richiedono trattamenti particolari. Meno del 5% dei tumori salivari propriamente detti si presenta in età pediatrica. Il **carcinoma mucoepidermoide** è la forma più frequente e la sede più colpita è la parotide.

Il **sintomo** principale è la massa accompagnata talvolta da dolore e paresi del nervo facciale.

La **diagnosi** necessita dell'accertamento istologico. La diagnosi differenziale si pone con altre lesioni maligne (forme di carcinoma con istologia meno frequente, rhabdomyosarcomi) e l'adenoma pleomorfo che, pur avendo caratteristiche cliniche simili, è una neoplasia benigna.

Il **trattamento** prevede l'asportazione completa della neoplasia con risparmio, se possibile, del nervo facciale. La radioterapia è impiegata nei casi in cui l'asportazione non garantisca la radicalità.

Blastoma pleuropolmonare

Il blastoma pleuropolmonare (BPP) o pneumoblastoma è una rara e aggressiva neoplasia maligna, tipica della prima infanzia; è descritta l'associazione con la malattia adenomatosa cistica del polmone (vedi Cap. 2).

Si presenta con **sintomi** respiratori aspecifici: tosse, febbre, distress respiratorio che possono simulare un fatto infettivo e talora ritardano la diagnosi. Talvolta il primo sintomo è un pneumotorace spontaneo dovuto alla struttura cistica e alla frequente localizzazione subpleurica della neoplasia. La malattia è aggressiva localmente e può dare metastasi ai linfonodi regionali, alle ossa, al sistema nervoso centrale.

La **diagnosi** (Rx, TC) (Fig. 28.9) richiede necessariamente anche una valutazione istologica.

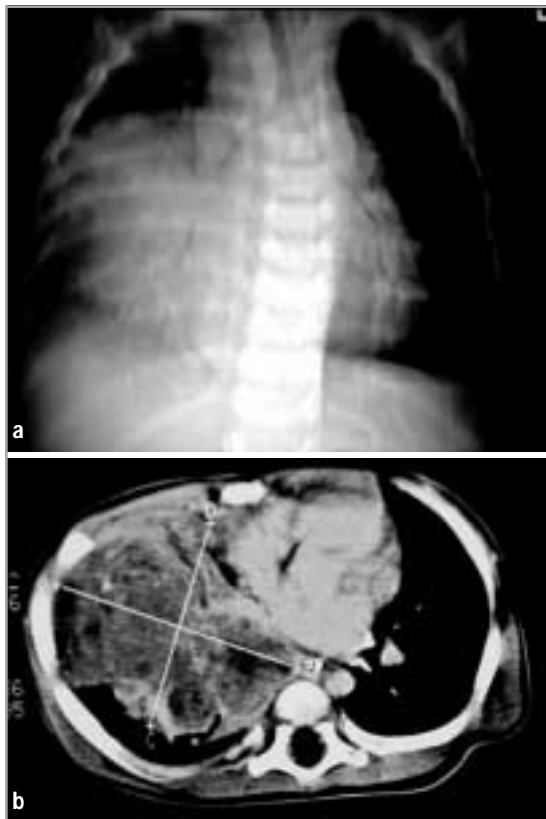


Fig. 28.9 Pneumoblastoma del polmone destro. L'aspetto radiografico è simile a quello di una polmonite (a); la TC definisce meglio la lesione espansiva (b).

Il **trattamento** prevede la resezione completa della neoplasia all'esordio, fattibile però solo in una minoranza di casi. La chemioterapia fornisce risultati non ancora soddisfacenti (si utilizzano gli stessi farmaci del RMS). Il ruolo della radioterapia è controverso, sia per i risultati non conclusivi ottenuti negli stadi localmente avanzati, sia per i possibili postumi.

La **prognosi** è sfavorevole, con sopravvivenze che complessivamente non superano il 50%.

Altri tumori broncopulmonari

Molto rari, e soprattutto in epoca adolescenziale, sono carcinoidi, adenomi e carcinomi bronchiali che si presentano con **sintomi** di tipo ostruttivo e infettivo. La presenza di un carcinoido può essere segnalata da crisi vasomotorie, broncoasmatiche e flush cutanei attribuibili all'iperincretazione di 5-idrossitriptamina (serotonina); la diagnosi di carcinoido può essere facilitata da scintigrafia con octreotide e dal dosaggio urinario dell'acido 5-HIAA.

La **diagnosi** comprende TC toracica ed endoscopia tracheobronchiale (biopsia del tumore).

Il **trattamento** di queste neoplasie non differisce da quello adottato nelle identiche forme dell'adulto.

Tumori gastrointestinali

I più comuni tumori gastrointestinali in età pediatrica sono i **linfomi** (vedi), che si possono presentare con quadri occlusivi anche a rapida evoluzione (possibile causa di invaginazione; Fig. 28.10), sanguinamento o con quadro di massa addominale (vedi Cap. 21).

Sono descritti anche sarcomi, in particolare il **leiomiomasarcoma**, una neoplasia altamente maligna che prende origine dai tessuti muscolari della parete soprattutto dell'intestino tenue e dello stomaco e può presentarsi con i sintomi acuti dell'occlusione o dell'emorragia. Varianti benigne di neoplasie muscolari (**leiomioma**) sono state descritte nell'esofago, nello stomaco e nel tratto intestinale successivo.



Fig. 28.10 Invaginazione intestinale in cui la testa dell'invaginato è costituita da un linfoma. (a) Aspetto intraoperatorio; (b) reperto operatorio.

Una varietà particolare di tumori mesenchimali con caratteristiche istologiche e di malignità intermedie è rappresentata dai **tumori gastrointestinali stromali (GIST)**. Sono forme ubiquitarie del tratto gastrointestinale; esprimono un gene particolare (*C-kit*) localizzato nel braccio lungo del cromosoma 4, utile per il preciso riconoscimento della malattia. Il **trattamento** è chirurgico e nelle forme operate con residui, che esprimono il *C-kit*, efficace è il trattamento medico.

Il **carcinoide** è la più frequente fra le neoplasie epiteliali intestinali pediatriche, ma è da considerarsi comunque rara nel bambino così come nell'adulto. In età pediatrica la localizzazione gastrointestinale più comune è quella appendicolare: in questa sede la scoperta del tumore avviene di regola all'esame istologico di appendici asportate per appendicite acuta (2-5 casi ogni 1000 appendici). La sindrome del carcinoide (caratterizzata da flush cutanei, crisi ipertensive, diarrea) indotta dalle sostanze

vasoattive secrete dalla neoplasia (serotonina, istamina, bradichinina) non è mai stata sinora descritta nel bambino. La valutazione clinica successiva al riscontro istologico della neoplasia è mirata alla ricerca di residui intraddominali e delle possibili metastasi a distanza: si basa sulla determinazione dei valori sierici di serotonina e cromogranina A e sul dosaggio nelle urine delle 24 ore dell'acido 5-HIAA. L'ecografia e la TC addominale permettono di identificare eventuali linfadenomegalie. Recentemente è stata introdotta fra le indagini la scintigrafia con octreotide, analogo della somatostatina, marcata con ^{111}I , che ha una sensibilità superiore all'80% nell'individuare metastasi. Il comportamento biologico del carcinoide appendicolare è generalmente benigno: il principale criterio di malignità è dato dalle dimensioni della neoplasia superiori a 2 cm. Per i pazienti con tumore di dimensioni >2 cm è discussa la necessità di un reintervento esplorativo con possibile emicolectomia.

Emergenze chirurgiche in oncologia pediatrica

EMERGENZE ALL'ESORDIO

Sono le emergenze che si presentano prima di ottenere la diagnosi di malattia: in alcune circostanze la diagnosi generica di massa è già nota, in altre è una sorpresa intraoperatoria.

Con diagnosi preoperatoria di massa

Sindrome mediastinica

La più frequente urgenza di questo tipo, è provocata da masse del mediastino anteriore e medio che comprimono le vie respiratorie e la cava superiore. Nel neonato e nel lattante, quando gli equilibri emodinamici e respiratori sono più fragili, i teratomi cervicali e mediastinici, ma anche masse non francamente neoplastiche come i linfangiomi, possono obbligare il chirurgo ad un'eseresi d'urgenza. Nel bambino più grande i tumori più spesso in causa per la loro rapida e tumultuosa evoluzione sono i linfomi e particolarmente le forme non Hodgkin (Fig. 28.11). Più raramente possono determinare tale situazione i tumori a cellule germinali e i sarcomi, caratterizzati da crescita più lenta.

I **sintomi** sono dispnea inizialmente sotto sforzo, poi anche a riposo e specialmente in posizione supina, affaticamento, turgore dei vasi venosi superficiali del collo con evoluzione anche molto rapida.

La storia clinica e l'obiettività in genere indirizzano la **diagnosi** che può essere confermata da una radiografia del torace e precisata da una TC. Gli esami so-



Fig. 28.11 Linfoma mediastinico. La TC dimostra una voluminosa massa localizzata nel mediastino anteriore, che provoca compressione tracheobronchiale e conseguente distress respiratorio.

no completati da un ecocardiogramma per acquisire informazioni sulla motilità cardiaca e sulle alterazioni del ritorno venoso e dalla valutazione dei marker che possono ulteriormente orientare la diagnosi. La presenza di una sindrome mediastinica determina un grave rischio anestesiológico (arresto cardiaco e insufficienza respiratoria acuta soprattutto al momento dell'induzione) e in questi casi ogni sforzo dovrebbe essere fatto per ottenere la definizione diagnostica senza dover sottoporre il paziente ad anestesia generale. Le indagini meno invasive per ottenere materiale utile sono la biopsia midollare, una toracentesi per valutazione della citologia se presente un versamento o la biopsia di un linfonodo latero-cervicale eventualmente coinvolto, da eseguire in anestesia locale (se fattibile in base all'età e alla collaborazione del paziente). Un'ulteriore possibilità se la massa è visibile ecograficamente è data dalla biopsia percutanea ecoguidata con tru-cut.

Se il paziente non può tollerare l'anestesia e la diagnosi non è ottenibile altrimenti, può essere accettata una **terapia "empirica"** allo scopo di ridurre la massa e permettere una successiva biopsia in anestesia generale; possono essere impiegate chemioterapia, terapia steroidea o radioterapia con campi che non interessino però tutta la massa. Tali terapie tese a risolvere il fatto acuto presentano però lo svantaggio di rendere più difficoltosa la valutazione istologica successiva, con il rischio di impostare trattamenti inadeguati. Il paziente deve essere pertanto attentamente osservato e la biopsia deve essere eseguita non appena le sue condizioni consentano un'anestesia generale.

Epatomegalia massiva

È l'urgenza più importante e più frequente nei bambini affetti da NBL 4s: l'epatomegalia da invasione neoplastica può essere in certi casi tale da causare in breve tempo una grave compromissione meccanica a livello cardiorespiratorio, gastrointestinale e renale. Sebbene il NBL possa caratteristicamente regredire spontaneamente nei primi mesi di vita, l'evoluzione dell'epatomegalia deve essere attentamente controllata per la possibile insorgenza di compressione cavale inferiore, insufficienza respiratoria, ostruzione intestinale o disfunzione renale. In tali casi è indicato un **trattamento chemioterapico a basse dosi**; se la sintomatologia è particolarmente severa può essere indicato l'allargamento temporaneo della parete addominale, mediante posizionamento chirurgico di protesi sintetiche.

Compressione midollare da una massa a estensione intrarachidea

Tale urgenza si presenta nel 5-15% dei pazienti affetti da NBL, ma è descritta anche per sarcomi e lin-

fomi: è preceduta quasi sempre da parestesie e da disturbi motori agli arti inferiori, fino ad arrivare a quadri di paraplegia. La **decompressione chirurgica** mediante laminectomia rappresenta il trattamento chirurgico di scelta: tuttavia questo intervento non sempre risolve la sintomatologia neurologica e comporta il rischio di provocare una instabilità successiva della colonna. Per i NBL sembra fornire migliori risultati un **trattamento chemioterapico** associato a terapia steroidea; per i sarcomi può essere utile la radioterapia.

Occlusione intestinale o delle vie urinarie da compressione estrinseca

Richiedono interventi di minima per ottenere la diagnosi e poter iniziare al più presto **chemio- e/o radioterapia**; procedure derivate temporanee possono essere utili (nefrostomia percutanea in caso di idronefrosi). Interventi di *debulking* non sono in generale indicati.

Senza diagnosi preoperatoria di massa

Si tratta quasi esclusivamente di bambini sottoposti a laparotomia d'urgenza per addome acuto occlusivo, peritonitico o emorragico (anche dopo un lieve trauma). L'**addome acuto** può essere la prima manifestazione clinica di qualsiasi tumore intraperitoneale o retroperitoneale, ma l'evenienza è rara: esempi di tali situazioni sono torsione o emorragie di masse ovariche, tumori di Wilms con rottura (ed emorragia) spontanea o dopo trauma (*Fig. 28.12*), sarcomi della parete intestinale (leiomiiosarcomi), possibile causa di volvolo. L'utilizzazione sempre più comune dell'ecografia nello studio preoperatorio

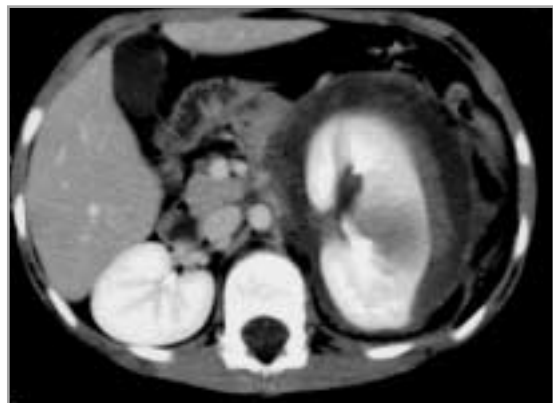


Fig. 28.12 Tumore di Wilms in rottura. La TC evidenzia una falda liquida attorno alla massa renale.

rio degli addomi acuti ha ridotto sensibilmente la possibilità che una massa costituisca una sorpresa intraoperatoria.

Il primo compito del chirurgo è di risolvere in qualche modo la situazione urgente (emorragia, occlusione ecc.); il secondo, di non minore importanza, è di affrontare chirurgicamente il tumore in modo coerente con i programmi diagnostici e terapeutici dei vari protocolli. L'**exeresi** della massa rappresenta talora una necessità chirurgica legata all'urgenza, per esempio nel caso di un tumore rotto con emorragia non altrimenti tamponabile; spesso però è possibile la scelta fra exeresi e biopsia sulla base dell'estensione della malattia e della opportunità del momento. Sia nel caso di exeresi di necessità, sia (tanto più) di exeresi di scelta, il chirurgo deve sforzarsi di eseguire un intervento oncologicamente completo e definitivo, come se operasse in elezione; altrimenti il bambino corre il rischio di subire una seconda laparotomia a breve distanza di tempo. In alternativa una **biopsia immediata** e un **successivo intervento di elezione** qualche giorno più tardi, dopo adeguato studio diagnostico, disponendo di ulteriori elementi di giudizio, possono rappresentare una scelta più vantaggiosa.

EMERGENZE DURANTE IL TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

Enterocolite neutropenica

È una condizione potenzialmente molto grave che può coinvolgere qualsiasi parte dell'intestino, ma più frequentemente l'ileo distale e il cieco (si parla anche di ileotiflite) in pazienti neutropenici. Si può manifestare dopo trattamenti chemioterapici particolarmente pesanti (frequenti nei casi di leucemia mieloide acuta), in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, ma anche in bambini con immunodeficienza acquisita. La causa è multifattoriale e può includere l'effetto citotossico dei farmaci sulla mucosa, la diminuzione delle difese, i cambiamenti della flora batterica intestinale conseguenti alle terapie antibiotiche profilattiche, la possibile necrosi da chemioterapia di infiltrati leucemici nella parete intestinale.

Il quadro patologico è quello di una flogosi con edema della parete, ulcerazioni della mucosa e congestione vascolare a evoluzione necrotizzante: il cieco sarebbe più spesso coinvolto per la relativa minore vascolarizzazione e frequente stasi.

Dolore, specialmente in fossa iliaca destra, e di-

stensione addominale diffusa, vomito e diarrea anche ematica sono i **sintomi principali**. Il paziente si presenta sofferente, con febbre e dolorabilità addominale accompagnata talvolta da peritonismo.

La **diagnosi** prevede soprattutto indagini di immagine, mentre gli esami ematologici possono essere falsati dalle alterate condizioni di base. L'esame principale è l'ecografia che evidenzia l'ispessimento della parete intestinale e può escludere la presenza di un'appendicite acuta, principale diagnosi alternativa. L'addome diretto non mostra immagini caratteristiche a eccezione della possibile pneumatosi, evidente nelle situazioni più avanzate che precedono la perforazione. Nei casi in cui la diagnosi permanga incerta è indicata la TC, in grado di confermare con maggiore sicurezza la diagnosi.

Il **trattamento** è in generale **medico**, basato sull'impiego di antibiotici a largo spettro, terapia infusionale idratante, sospensione dell'alimentazione per os e somministrazione di fattori di crescita leucocitari. Le principali indicazioni chirurgiche sono la perforazione e il deterioramento delle condizioni nonostante terapia medica; l'intervento generalmente si limita alla resezione del tratto necrotico, alla toilette peritoneale in caso di perforazione e al confezionamento di un'ileostomia temporanea. L'impiego di terapia medica aggressiva, accompagnata in casi selezionati da chirurgia, ha consentito di migliorare la sopravvivenza in oltre il 90% dei casi.

Ascessi perianali

Si tratta di situazioni frequenti in pazienti trattati con chemioterapia. La neutropenia rallenta o impedisce il rapido sviluppo dell'ascesso: la lesione si manifesta come una tumefazione arrossata, dolente e dura, senza caratteri di fluttuazione.

Il **trattamento iniziale** è basato sull'antibioticoterapia a copertura di germi anaerobi e gram-negativi e sull'impiego di blandi lassativi in caso di stipsi. Il rischio di sepsi e di sviluppo locale di una fascite necrotizzante profonda impone un'accurata osservazione clinica e indica in molti casi il confezionamento precoce di una colostomia temporanea sul sigma per impedire che il transito fecale alimenti l'infezione. Una TC pelvica può contribuire a identificare i segni di fascite profonda. La toilette e il drenaggio della lesione perianale sono indicati in caso di infezione persistente anche in assenza di ascessualizzazione.

Ascessi e celluliti che insorgano in altri distretti in corso di neutropenia vanno considerati con grande attenzione e se necessario trattati con drenaggi e toilette precoci.

Pancreatite

La pancreatite non è urgenza frequente nel paziente oncologico ed è in genere conseguente a trattamento con L-asparaginasi o corticosteroidi.

La **sintomatologia** e la **diagnosi** non differiscono da quelle delle altre forme di pancreatite acuta.

La terapia è medica, con somministrazione di liquidi, analoghi della somatostatina, terapia analgesica e sospensione dell'alimentazione.

L'intervento del chirurgo viene richiesto in caso di complicazioni ascessuali o di formazione di pseudocisti.

Lecture consigliate

- Ambros P, Ambros I et al. Guide lines for tumour handling and interpretation of the biological and the bone marrow data developed by the SIOP EUROPE neuroblastoma biology, pathology and bone marrow group. *Med Pediatr Oncol* 2000; 39: 231.
- Arya LS, Dinand V et al. Hodgkin's disease in children: results of combination chemotherapy alone-from all India Institute of Medical Sciences, New Delhi. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 250.
- Attarbaschi A, Mann G et al. The role of surgery in the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's Lymphoma. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1470.
- Biasotti S, Garaventa A et al. False-negative metaiodobenzylguanidine scintigraphy at diagnosis of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 153.
- Bilmire D, Binocur C et al. Malignant mediastinal germ cell tumours: An Intergroup Study. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 18-22.
- Castellano A, Diamanti A et al. Nutritional assessment of pediatric patients affected by solid malignancies: preliminary data. *Med Pediatr Oncol* 2000; 39: 305.
- Challinor J, Ortega N et al. Evolution of a Central America non-Hodgkin's Lymphoma Study: nursing participation. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 252.
- Davidoff AM, Leary MA et al. Gene therapy – mediated expression by tumor cells of the angiogenesis inhibitor fek-1: Results in inhibition of neuroblastoma growth in vivo. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 36: 30, 2001.
- De Alava E et al. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol*, 2000;18: 204-13.
- Hirai H, Ohkawa H et al. Intraoperative radiotherapy of pediatric malignant tumours-A 15-year experience. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 255.
- Ikegaki N, Kim D et al. Favourable neuroblastoma genes and molecular therapeutics of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2000; 39: 222.
- Kubo M, Iwashita K et al. Advanced ovarian dysgerminoma showing high serum level of neurone specific enolase (NSE). *Med Pediatric Oncol* 2000; 39: 279.
- Lo Curto M, Siracusa F et al. Malignant germ cell tumors (GCT) in Childhood: results of the first italian co-operative study of germ cell tumors "TCG '91". *Med Pediatr Oncol* 2003; 2: 68.
- Rodriquez-Galindo C et al. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol*, 2003; 40: 276-87.
- Spicer R, O'Brien MG et al. The role of surgery in abdominal lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 221.
- Suita S. Mass screening for neuroblastoma in Japan: lessons learned and future directions. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 949.
- Suika S, Shomo K et al. Malignant germ cell tumours: clinical characteristics treatment and outcome. A report from the study group for pediatric solid malignant tumour in the Kyushu area, Japan. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1703-6.