

FORTUNATO SIRACUSA\*

# IL CHIRURGO PEDIATRA E LE NEOPLASIE DEL BAMBINO

\*Professore Associato di Chirurgia Pediatrica

Dpt. Materno Infantile

Università Di Palermo

## LA STORIA DELL'ONCOLOGIA PEDIATRICA

Un ruolo pionieristico per l'oncologia pediatrica, limitatamente ai tumori solidi, va riconosciuto ai chirurghi generali che sin dalla seconda metà del secolo scorso si cimentarono per primi nel trattamento di alcune forme neoplastiche. Dal punto di vista storico ricordiamo la prima descrizione del Rhabdomyosarcoma botrioide da parte di Wilks e Moxon nel 1875 a Londra, la prima exeresi dell'"Embrioma renale" da parte di Kocker nel 1878 e di Israel nel 1894, i primi contributi di Wilms, professore prima a Basilea e successivamente ad Heidelberg, che nel 1899 pubblicò una monografia con la descrizione di sette casi di nefroblastoma, per i quali, per primo, ipotizzò un'embriogenesi oncologica (imput oncologico sul mesoderma embrionico). Successivamente, astruendo da sporadici contributi per il trattamento chirurgico dei tumori solidi pediatrici a volte condotti in concomitanza con un trattamento radioterapico (Mixer, 1932), prima, durante e dopo il secondo conflitto mondiale appaiono in modo però continuo e consistente i primi contributi su questo tipo di patologia da parte di chirurghi pediatri: Ladd a Boston, Higgins a Londra, Harrenstein ad Amsterdam e White a Glasgow.

Ricordiamo che Ladd fu il primo a praticare per il nefroblastoma l'approccio addominale più che quello di Israel, per evitare dannose manipolazioni del tumore e segnalò ancora la necessità dell'isolamento delle strutture vascolari renali prima della mobilitazione della massa e fu sempre il primo chirurgo pediatra del Nord America ad effettuare di routine l'exeresi in blocco di grosse masse addominali nel bambino: alcuni pazienti, sottoposti ad exeresi massive di nefroblastomi, vissero sino alla fine degli anni settanta in perfetta salute.

Tra il 1938 e il 1941 Ladd e Gross pubblicarono le loro prime esperienze sui tumori solidi presso l'ospedale pediatrico di Boston, con casi di nefroblastoma, di tumori ovarici e di fibrosarcoma. Negli Stati Uniti, durante gli anni '50, Koop e Clatworthy diedero un grosso contributo all'oncologia pediatrica: Koop intuì l'importanza ai fini prognostici della malattia localizzata e per primo provò gli effetti di una chirurgia aggressiva in neuroblastomi non resecabili e sottolineò la necessità di uno staging accurato e di una valutazione degli effetti della radioterapia post-chirurgica. Clatworthy per primo studiò la chemiosensibilità dei tumori infantili e propose una chirurgia radicale per il rhabdomyosarcoma. In questi stessi anni Nixon, Martin, Clatworthy e Randolph presentarono vari casi di resezioni epatiche per tumori primitivi, coronate da successo. Ma fu Randolph, nel 1968, il primo chirurgo pediatra ad operare costantemente con un gruppo cooperativo oncologico.

Nell'Europa continentale nello stesso periodo si ebbero validi contributi al trattamento dei tumori solidi da parte di Monereo (Madrid), Martins (Lisbona), Carcassonne (Marsiglia) ed infine da Dennison (Glasgow).

In Estremo Oriente, in Giappone per la precisione, dal 1950 si erano formati i primi gruppi oncologici, sempre con chirurghi pediatri: H. Ishida (Tokyo) effettuò una serie di exeresi radicali di nefroblastomi con buoni risultati, mentre M. Kasai (Sendai) e K. Ikeda (Fukuoka) si cimentarono per primi nella chirurgia radicale delle neoplasie del fegato e delle vie biliari, coadiuvati dalle esperienze di Hirai, che per primo nel 1960 estese l'uso degli ultrasuoni allo studio delle masse endoaddominali. La Società Giapponese di Chirurgia Pediatrica nel 1970 promosse la formazione di una commissione per lo studio dei tumori pediatrici che fu presieduta da T. Ueda, che nello stesso anno affidò il protocollo nazionale sul tumore di Wilms' a S. Sawaguchi, Y. Tsuchida, I. Okabe ed a I. Watanabe.

Negli Stati Uniti, negli anni 70-80, un notevole impulso agli studi cooperativi ed istituzionali sul trattamento del Neuroblastoma, del Nefroblastoma, dei Tumori Epatici e dei Rhabdomyosarcomi è stato dato da Boles, De Lorimier, Filler, Grosfeld ed altri e comunque il primo a dedicarsi completamente all'oncologia già dal 1970 è stato Exelby, chirurgo pediatra del Memorial Sloane – Kettering Cancer Center di N.Y.

In questi stessi anni sulla costa occidentale degli Stati Uniti, presso l'Università di Los Angeles, il Prof. D. Hays iniziò uno studio sui Sarcomi delle Parti Molli che si è protratto per venti anni e che è stato di grande aiuto e di guida per quasi tutti i Protocolli Internazionali. Ancora oggi, anche se non più in servizio attivo per raggiunti limiti di età, il professor Hays rimane una voce molto autorevole nel mondo dell'Oncologia Pediatrica, per la sua esperienza nell'approccio di quasi tutte le neoplasie solide del bambino. Nel contempo sulla costa orientale nasceva la grande Scuola di Oncologia dell'Università di Filadelfia: nel Children's Hospital venivano cooptate varie personalità autorevoli quali il chirurgo pediatra James A.

O'Neill, la radiologa e radioterapista Anne M. Hubbard, la pediatra oncologo e chemioterapista Evans, che insieme a tutto un gruppo di specialisti, coordinati dal Professor Giulio J. D'Angio, misero a punto numerosi studi sul Neuroblastoma, procedendo ad individuare le correlazioni genetiche e biologiche della neoplasia e contribuendo in maniera determinante alla conoscenza di questo tumore e alla stesura del Protocollo, guida per tutti gli altri gruppi internazionali e seguito ancora oggi, pur con le modifiche dettate dal progresso delle nuove conoscenze.

Non vanno dimenticati gli studi di Ortega nel New Messico sui tumori germinali e sulle neoplasie primitive del testicolo. Egli cercò di mettere ordine su un gruppo di tumori dell'infanzia ancora non ben conosciuto, riuscendo, dopo le opportune ricerche genetiche e biologiche, a darne il corretto inquadramento nosologico.

In questi stessi anni nel Regno Unito si svilupparono molte scuole di "pensiero" e di ricerca oncologica; Pritchard estese lo studio sui Sarcomi delle parti molli con una ricerca multicentrica nazionale, i cui risultati furono valutati nelle prime riunioni di quel gruppo che avrebbe aderito alla prima società europea di Oncologia: la SIOP (Société Internationale de Oncologie Pédiatrique) che raccolse i primi oncologi europei e che negli anni successivi si sarebbe (finalmente) trasformata in una società veramente internazionale, accogliendo tutti gli oncologi del mondo.

Questa Società all'inizio degli anni ottanta annoverava tra i suoi iscritti meno di una dozzina di chirurghi pediatri quali Jack Plaschkes, Antonio Gentil Martins, Jay Grosfeld ma nell'arco di un decennio la partecipazione dei chirurghi pediatri divenne talmente corposa da permettere la nascita di una Società nella Società: la IPSO (International Paediatric Surgeons Oncologist).

Da allora l'Oncologia pediatrica si è sviluppata con la creazione di numerosi gruppi di lavoro internazionali finalizzati allo studio di singole neoplasie e a loro volta suddivisi in sottogruppi per le ricerche di base (genetica, biologia molecolare, epidemiologia, terapie di supporto). Da non dimenticare il ruolo degli statistici, che consentono di ottenere una valutazione, numerica e grafica, sull'incidenza, sui fattori di rischio, sulle sedi di origine, sulle risposte alla terapia e infine anche, cosa non meno importante, sulla "incidenza topografica": questo termine è in uso per indicare le zone del nostro pianeta caratterizzate dall'incidenza di un particolare tumore (Linfomi in Uganda, Neuroblastomi in Giappone etc. per es.) allo scopo di cercare una correlazione tra incidenza neoplastica, ambiente e condizioni di vita.

In Italia alla fine degli anni '70 cominciò a diffondersi tra tutti i chirurghi pediatri, sempre più in stretta collaborazione con i pediatri oncologi dell'Associazione Italiana di Emato - Oncologia Pediatrica (AIEOP) l'esigenza di creare un gruppo di studio che fosse in costante contatto con gli oncologi e che insieme ad essi studiasse le migliori forme di strategie terapeutiche.

E' stata quindi costituita la FONOP (Forza Operativa Nazionale Oncologia Pediatrica).

In questi anni, grazie anche al lavoro instancabile del prof. Maurizio Guglielmi e del suo Aiuto prof. Giovanni Cecchetto da Padova, sono stati concepiti i protocolli di diagnosi e cura per le neoplasie più frequenti che sono stati assegnati a vari centri; negli ultimi cinque anni è stato inoltre avviato uno studio sui tumori rari con la partecipazione di tutti i centri di chirurgia pediatrica italiani, coordinato dal prof. Cecchetto

Tutte queste esperienze raccolte sia oltreoceano che in Europa, unitamente a quelle dell'estremo Oriente e in special modo del Giappone hanno consentito un netto miglioramento, negli ultimi trenta anni, della prognosi per quasi tutte le neoplasie pediatriche, a conferma dell'idea che in questo campo, come in nessun altro, i risultati dipendono dalla cooperazione non solo tra i vari specialisti (chirurghi, oncologi, radiologi, genetisti, biologi, fisici e chimici) ma oltremodo dalla collaborazione tra i vari centri nazionali ed infine tra i vari gruppi di studio internazionali.

## LE ATTUALITA' IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

In atto l'atteso annuo delle neoplasie pediatriche è mediamente di 150-170 nuovi casi/milione di bambini al di sotto dei 15 anni di età ed in questa fascia di età la mortalità relativa rappresenta la seconda causa di morte dopo gli incidenti.

Le forme più frequenti sono le Leucemie (45-55%) seguite dai Tumori Solidi del SNC, 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).

Oggi si vive una realtà "oncologica" molto diversa da quella di qualche decennio fa, epoca caratterizzata, almeno per quasi tutti i tumori dell'età pediatrica, da un'estrema eterogeneità nella classificazione istogenetica, nella diagnosi e nel tipo di trattamento: in assenza di centri di raccolta dei dati clinici, anatomopatologici, nonché di quelli riferentesi ad una razionale valutazione dei risultati ottenuti, la chirurgia rappresentava spesso l'unica terapia, associata o meno ad una terapia radiante ed i tentativi iniziali di chemioterapia erano gravati da un'alta percentuale di insuccessi sia per la tossicità che per la modesta elettività dei farmaci impiegati.

L'attuale progresso delle conoscenze istopatogenetiche e genetiche consente di classificare quasi tutte le neoplasie del bambino con il risultato di un corretto inquadramento dei principali aspetti biologici e conseguentemente, come vedremo, di un migliore approccio diagnostico e terapeutico.

Quanto sino ad oggi requisito può essere così riassunto:

1. le neoplasie dei bambini sono essenzialmente delle embriopatie quasi sempre di ordine genetico, sulla base di un danno cromosomico (delezione, traslocazione, etc.) che non consente la regolarizzazione di meccanismi inibitori su geni stimolatori della crescita cellulare (**geni oncogeni**) che, necessari durante alcune fasi dello sviluppo embrionario, dovrebbero essere in seguito inibiti dai cosiddetti **geni onco-soppressori**.
2. la biologia di questi tumori, vere e proprie embriopatie, è sostanzialmente diversa da quella delle forme degli adulti che sono di tipo epiteliale, meno aggressivi ma meno sensibili alla Chemioterapia.
3. molte forme ad istologia maligna si presentano con un decorso del tutto benigno, caratterizzato soltanto dalla possibilità di recidiva locale su residui chirurgici.
4. alcune neoplasie, come per esempio il Neuroblastoma, pur se diagnosticate in forma diffusa "ab initio", possono spontaneamente andare, relativamente ad alcune forme, in regressione per fenomeni di maturazione della linea cellulare interessata.

Da circa dieci anni quindi la "realità oncologica" si è sempre più arricchita di successi terapeutici ma, fatto non meno importante, di crescita degli studi di biologia e di genetica.

Per quanto riguarda i successi prognostici sono da ricordare le migliorate curve di sopravvivenza riscontrate, in Italia, nei bambini affetti da Leucemia acuta linfoblastica (60-80%), dal tumore di Wilms (60-90%) e da altri, purché con malattia localizzata, a conferma dei notevoli miglioramenti diagnostici e terapeutici avvenuti negli ultimi anni e schematicamente rappresentati da:

➤ il più diffuso e migliorato impiego dei *Markers Tumoral*, sostanze presenti nel siero o nelle urine dei pazienti e prodotte dal tumore o dall'ospite in risposta alla sua presenza ( $\alpha$ FP,  $\beta$ HCG, AVM, AOV, CEA, LDH, Ferritina, Placental-Like-Alkaline Phosphatase, etc.) utili non solo per una diagnosi precoce ma anche come monitoraggio della malattia durante il follow up.

### □ *Markers tumorali più comuni*

Alfafetoproteina ( $\alpha$ FP)	Tumori a cellule germinali, tumori epatici
Gonadotropina umana ( $\beta$ HCG)	Tumori a cellule germinali
Acido Vanilmandelico (AVM)	Neuroblastoma
Acido Omovanillico (AOV)	Neuroblastoma
Ferritina	Tumore di Wilms
Renina	Tumore di Wilms
Latticodeidrogenasi (LDH)	Tumori a cellule germinali, Neuroblastoma
LH-FSH-Testosterone	Tumori dello stroma gonadico
Cortisolo	Adenoma – Adenoca surrenalico

- 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 su i 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 sicuramente 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 relazionate ai vari tipi di neoplasia, con risvolti sulla diagnosi e sulla tipizzazione e con sicure implicazioni prognostiche (amplificazione genica).
- le migliorate conoscenze nel campo della *Fisica* che hanno consentito di utilizzare al meglio la *Radioterapia* (dosi massive, piccole dosi frequenti, acceleratori di particelle, etc.), 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 evitano, nella fase di terapia intensiva, a tutti gli squilibri cellulari, metabolici, respiratori e cardiocircolatori spesso determinati dai vari tipi di terapia.
- l'introduzione, la diffusione ed il continuo perfezionarsi delle tecniche intensive di *Recupero Ematologico*, che permettono, insieme alla metodica del trapianto di midollo allogenico ed autologo, il recupero di pazienti trattati in maniera più intensa a causa di una prognosi più severa alla diagnosi o di una recidiva o perché resistenti alle prime terapie.
- in ultimo, la migliorata definizione del ruolo della *Chirurgia* che assume compiti diagnostici (biopsia) nelle forme diffuse non eradicabili alla diagnosi ma mantiene il suo ruolo terapeutico in quelle localizzate e quindi sottoponibili ad un'exeresi radicale senza gravi amputazioni a carico di un organismo in accrescimento, peraltro, gravato, nella maggior parte dei casi, da una neoplasia sensibile ad altre forme di terapia. Da ricordare inoltre l'affinarsi delle tecniche chirurgiche che si avvalgono oggi di migliori materiali di sutura, adeguati mezzi ottici di ingrandimento per un'ottimale valutazione dei campi operatori e dell'apporto di nuove tecnologie (Laser, Cavitron, anche computer-guidati).

In linea con tutto questo andrebbe valutato il ruolo, ancora da definire al meglio, ma sempre più attuato oggi, di alcuni trattamenti da qualche anno oggetto di studio:

1) la riduzione citologica di residui minimi con *materiali radioattivi*, utilizzati di norma per scopi diagnostici, che hanno mostrato non solo spiccate affinità per le cellule tumorali ma altresì capacità di determinarne la necrosi a dosi superiori a quelle diagnostiche (p.e. l'uso della Metossi-Iodio-Benzil-Guanidina per il Neuroblastoma).

2) 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*).

Tutto questo corredo di conoscenze è il frutto di ricerche multidisciplinari e policentriche che, partendo da valutazioni nazionali, hanno esteso tali dati al confronto con le esperienze internazionali.

Sono così nati gli *Studi Multicentrici e Pluridisciplinari* che hanno permesso di definire le forme migliori di trattamento con l'espressione del **Protocollo di Diagnosi e Cura**: il metodo, il rationale, il confronto, la revisione critica dei risultati, la valutazione delle metodiche terapeutiche riguardo i tempi, le modalità e gli stessi risultati, sono i presupposti per una corretta proposta terapeutica che sia modello per tutti i Centri.

In ultimo da alcuni anni, anche in Italia, sono state realizzate le *Banche Biologiche*, dove centralizzare la maggior parte possibile di materiale biologico, a sostegno di tutte le *Ricerche di base*; questi studi sono necessari per una corretta valutazione dei parametri biologici e genetici delle neoplasie, non soltanto allo scopo di un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico, ma anche per fini sperimentali (introduzione e sperimentazione di nuove sostanze farmaceutiche, creazione di modelli sperimentali di crescita colturale, sviluppo delle conoscenze sui più fini meccanismi biochimici della informazione genetica).

Lo scopo di tali banche è quello di estendere queste valutazioni non solo su tumori frequenti ma anche su quelli rari, per i quali è maggiormente necessaria una centralizzazione di campioni biologici altrimenti di non facile reperimento.

In conclusione, la perfetta cooperazione tra i vari specialisti di norma si realizza, e dovrebbe realizzarsi anche nella nostra Isola, in quello che è definito il **POLO ONCOLOGICO PEDIATRICO**, struttura in grado di fornire al piccolo paziente la migliore assistenza per un adeguato approccio, per una migliore risposta terapeutica e per un migliore inserimento del bambino lungo sopravvive nella sua Famiglia e nella Società.

*“Si tenga presente che già nell'attuale decennio un individuo su mille, all'età di venti 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).*

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) 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. and Ped. Onc., 39, 4, 231, 2000.
- 2) Beierle E.A., Strande L.F. et Al. : *Insulin Like Growth Factor-I Protects Neuroblastoma Against Starvation-Induced Apoptosis and is Associated with Increased Bcl-2 Expression.* J. of Ped. Surg., 37, 472, 2002.
- 3) Beierle E.A., Strande L.F. et Al. : *VEGF Up Regulates Bcl-2 Expression and His Associated with Decreased Apoptosis in Neuroblastoma Cells.* J. of Ped. Surg., 3, 37, 467, 2002.
- 4) Biasotti S., Garaventa A. et Al. : *False-Negative Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy at Diagnosis of Neuroblastoma.* Med. and Ped. Onc., 35, 153, 2000.
- 5) Blohm M., Westerling-Hörner D. et Al. : *Alpha 1-fetoprotein (AFP) Reference Values in Infants up to Two Years of Age.* Pediatric Hematology Oncology, 15, 12, 1998.
- 6) Boon K. et Al. : *Identification of Genes Down-regulated by MYCN.* Med. and Ped. Onc., 22, 734, 2000.
- 7) Borer J.G., Kaefer M. et Al. : *Renal Findings on Radiological Follow-up of Patients with Beckwith-Weidman Syndrome.* J. Urol., 161, 1, 235, 1999.
- 8) Boteta T. : *The Need for Family Support of Those Who Accompany the Child With A.L.L. on Maintenance Therapy in Ambulatory Care.* Med. and Ped. Onc., 39, 4, 262, 2002.
- 9) Briganti V., Sestini R. et Al. : *Imaging of Somatostatin Receptors by Indium-111-pentetreotide Correlates with Quantitative determination of Somatostatin Receptor Type 2 Gene Expression in Neuroblastoma Tumors.* Clin. Cancer Res., 3, 2385, 1997.
- 10) Caron H. : *Allelic Loss of Chromosome 1 and Additional Chromosome 17 Material Are Both Unfavourable Prognostic Markers in Neuroblastoma.* Ped. Med. Onc., 24, 215, 1995.
- 11) Castellano A., Diamanti A. et Al. : *Nutritional Assessment of Pediatric Patients Affected by Solid Malignancies: Preliminary Data.* Med. and Ped. Onc., 39, 4, 305, 2000.
- 12) Cataliotti F., Siracusa F. et Al. : *Masse Addominali Neonatali.* F. Cataliotti "Elementi di Chirurgia Pediatrica". Piccin ed., 149, 1998.
- 13) Cataliotti F., Siracusa F. et Al. : *Neoplasie Solide.* F. Cataliotti "Elementi Di Chirurgia Pediatrica". Piccin ed., 413, 1998.
- 14) Dall'Igna P., Siracusa F. et Al. : *Tumori Solidi Maligni Rari: Studio Retrospektivo Italiano.* Rass. Ital. Chir. Ped., 113, 2000.
- 15) Davidoff A.M., Leary M.A. 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. of Ped. Surg., 1, 36, 30, 2001.
- 16) Delatte S. J., Hazen-Martin D.J. et Al. : *Restoration of p53 Function in Anaplastic Wilms Tumour.* J. of Ped. Surg., 1, 36, 43, 2001.
- 17) Gow K.W., Murphy J.J. et Al. : *Cytogenetic and Histological Findings in Wilm's Tumour.* J. of Ped. Surg., 6, 37, 823, 2002.
- 18) Holson J.M., Hamilton A. et Al. : *Non 11p Constitutional Chromosome Abnormalities in Wilms' Tumor Patients.* Med. and Ped. Onc., 24, 305, 1995.
- 19) Huang J., Moore J. et Al. : *Highly Specific Antiangiogenic therapy is Effective in Suppressing Growth of Experimental Wilms Tumour.* J. of Ped. Surg., 2, 36, 357, 2001.
- 20) Ikegaki N., Kim D. et Al. : *Favourable Neuroblastoma Genes and Molecular Therapeutics of Neuroblastoma.* Med. and Ped. Onc., 39, 4, 222, 2000.
- 21) Kaneko M., Mishihira M. et Al. : *Stratification of Treatment of Stage IV Neuroblastoma Patient Based on N-Myc Amplification Status.* Med. and Ped. Onc., 31, 1, 1, 1998.
- 22) Kim E., Moore J. et Al. : *All Angiogenesis is not the Same: Distinct Patterns of Response to Antiangiogenic Therapy in Experimental Neuroblastoma and Wilm's Tumour.* J. of Ped. Surg., 2, 36, 287, 2001.
- 23) Kubo M., Iwashita K. et Al. : *Advanced Ovarian Dysgerminoma Showing High Serum Level of Neurone Specific Enolase (NSE).* Med. and Ped. Onc., 39, 4, 279, 2000.

## LA CLINICA DEI TUMORI SOLIDI DEL BAMBINO

### *Il bambino e il tumore*

Nel bambino il rapporto tra ospite e tumore si presenta quasi sempre sostanzialmente diverso da quello dell'adulto; le già ricordate caratteristiche biologiche della neoplasia "pediatrica" determinano, insieme alle peculiarità di organismo in accrescimento dell'ospite portatore, un quadro clinico quasi mai sovrapponibile a quello del paziente di età più avanzata.

I segni clinici di esordio, a prescindere dalla presenza di massa a volte più facilmente evidente, sono spesso subdoli e di non facile interpretazione, anche in relazione all'età del bambino; alcuni tumori, prima di presentare le sindromi da occupazione di spazio o quelle da lesioni a distanza, causano un quadro clinico non caratterizzante, determinato da sostanze prodotte dalle cellule neoplastiche: un esempio è rappresentato dalla diarrea, spesso imponente, presente in pazienti affetti da neuroblastoma, le cui cellule primitive (neu-

roblasti) sono capaci di secernere una sostanza attiva sulla motilità intestinale (VIP), mentre non sono da dimenticare le sindromi disendocrine nei casi di neoplasie secernenti a carico di organi ghiandolari, come i tumori, germinali e non, del testicolo oppure come le forme a carico della midollare del surrene.

In alcuni casi la sintomatologia può esordire con un quadro di diabete di non facile interpretazione, come nel caso di neoplasie a carico della parte endocrina del pancreas, oppure con crisi ipertensive, spesso misconosciute, causate da forme a carico del surrene o di altre sedi a derivazione neuroectodermale cromafino-differenziata.

Crisi di tachicardia, rushes cutanei ed altri segni di cardiopatia ipertensiva possono essere espressione di una sindrome da Carcinoide; la presenza di un Feocromocitoma del surrene o di altre sedi (vedi) può essere sospettata per l'evidenza clinica di ipertensione arteriosa, con possibili crisi di tachicardia associate.

Sindromi dispeptiche sfumate associate a note di anomalo ritorno venoso, accompagnate soltanto molto più tardivamente da epatomegalia, possono essere i primi segni clinici di una lesione epatica, ancora più precoci del subittero o di altri segni di compromissione epatica e/o di compressione portale.

L'ematuria, non sempre associata ad infezione urinaria, potrebbe essere la prima spia di una lesione a carico del rene (Wilms, Sarcoma, ecc.).

In linea di massima il bambino affetto da tumore perde le sue caratteristiche salienti di vivacità, tendenza al gioco ed interesse per il mondo circostante.

Perdita di appetito, ritardo o arresto dello sviluppo corporeo, pallore cutaneo, astenia ed anemia sono i segni clinici non caratterizzanti che dovrebbero, dopo aver escluso altre malattie, indurre il Sanitario ad un accertamento diagnostico specifico, al fine di giungere al più presto ad una "Diagnosi precoce" che, a prescindere dalla estensione della malattia alla diagnosi, sempre comunque ad essa correlata, rimane uno dei fattori che hanno le più grosse ripercussioni sulla prognosi.

### *Il Pediatra e il bambino con tumore*

Di fronte alle situazioni cliniche presentate sinora, il Medico deve porsi delle problematiche professionali ed umane.

Il primo problema è rappresentato dalla certezza diagnostica di un sospetto clinico: non sempre l'esplicitamento dei cosiddetti "primi esami" consente una diagnosi e le valutazioni di laboratorio con il dosaggio dei markers oncologici non sono purtroppo sempre di facile attuabilità ed attendibilità in tutti i laboratori.

Per quanto attiene la diagnosi per immagini, ricordando, per esempio, come la metodica ecografica, di primo impiego nell'iter diagnostico delle masse, sia strettamente dipendente per le conclusioni diagnostiche dalla esperienza dell'esecutore, appare subito evidente che tale esame andrebbe eseguito in Centri specialistici e da parte di professionisti di provata esperienza.

In passato è stato più che frequente il riscontro di neoplasie in bambini (pazienti per i quali è necessaria la opportuna "mano" non solo nella pratica della metodica, ma anche e di più nello stesso approccio personale) che erano stati precedentemente, ed in altre sedi, sottoposti ad esami ecografici risultati negativi.

Per ultimo rimane da considerare la opportuna e necessaria preparazione specifica ad affrontare questo tipo di malattia, che deriva certamente da una pratica professionale continua (l'Oncologo).

Il secondo problema è di ordine etico: il piccolo paziente, a certezza diagnostica raggiunta o in occasione della sua ospedalizzazione, non deve cessare di essere un problema per il suo pediatra (succede qualche volta!) ma dovrebbe essere lo stesso sanitario di fiducia a discutere con il bambino, se più grande, e/o con i genitori della malattia e delle tematiche ad essa correlate.

A tal proposito è da precisare che i genitori devono essere informati in maniera dettagliata della malattia del bambino: soltanto in questa maniera sarà possibile evitare equivoci ed ottenere nel contempo quella collaborazione necessaria ad affrontare nel migliore dei modi una vera e propria "guerra fatta di numerose battaglie" dall'esito altalenante, che richiedono il massimo impegno non soltanto da parte dei sanitari ma anche da parte della famiglia del bambino.

Quindi, in una ottimale integrazione dei ruoli tra il Medico di famiglia e lo specialista, l'iter del bambino oncologico dovrebbe cominciare dal Pediatra di Base e dovrebbe finire, quando questo succede (e per fortuna negli ultimi anni succede sempre più spesso), al Pediatra di Base, cui spetterebbe il compito di seguire il paziente nel decorso post-terapia e di facilitarne, con tutti i mezzi a sua disposizione, il reinserimento nella famiglia e nel suo mondo abituale.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Maserà G., Spinetta G. et Al. : *Guidelines for 8 Therapeutic Alliance Between Families and Staff: A Report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology*. Med. and Ped. Onc., 30, 3, 193, 1998.
- 2) Castellano A., Diamanti A. et Al. : *Nutritional Assessment of Pediatric Patients Affected by Solid Malignancies: Preliminary Data*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 305, 2000.
- 3) Castellano A., Diamanti A. et Al. : *Nutritional Assessment of Pediatric Patients Affected by Solid Malignancies: Preliminary Data*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 305, 2000.
- 4) Misra D., Pritchard J. et Al. : *Markedly Improved Survival in Malignant Sacrococcygeal Teratomas: 16 Years' Experience*. Eur. J. Ped. Surg., 7, 152, 1997.
- 5) Cataliotti F., Siracusa F. et Al. : *Neoplasie Solide*. F. Cataliotti – Elementi di Chirurgia Pediatrica, Piccin ed., 413, 1998.
- 6) Biasotti S., Garaventa A. et Al. : *False-Negative Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy at Diagnosis of Neuroblastoma*. Med. and Ped. Onc., 35, 153, 2000.
- 7) Borer J. G., Kaefer M. et Al. : *Renal Findings on Radiological Follow-up of Patients with Beckwith-Wiedemann Syndrome*. J. Urol., 161, 1, 235, 1999.

## LA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NEI TUMORI SOLIDI PEDIATRICI

Negli ultimi anni le moderne tecnologie hanno contribuito ad aumentare le possibilità diagnostiche delle metodiche per immagini.

L'esame ad ultrasuoni si è viepiù perfezionato sino alle bellissime immagini a colori dei nuovi apparecchi per Eco-Doppler, capaci di dare indicazioni non solo sulla dimensione, sede, a volte natura e rapporti di una massa con le strutture vicine ma altresì anche sulla vascolarizzazione intrinseca ed estrinseca della tumefazione.

La Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) si è perfezionata nell'ambito pediatrico con "tagli" anche di un secondo o meno, in grado di garantire una migliore qualità di immagini, anche durante gli stessi atti respiratori del piccolo paziente, sottoposto oggi sicuramente a dosi ed a tempi di esposizione notevolmente ridotti, senza perdita di qualità dell'immagine ma anzi con una migliore loro definizione anche per masse di piccole dimensioni (TAC spirale).

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) nell'ultimo decennio è divenuta una metodica alla portata di moltissimi centri; questo esame, a prescindere dalla assenza di esposizioni radioattive, è in grado di fornire notizie molto più dettagliate non solo sulle caratteristiche fisiche di una massa ma anche sui rapporti, anche i più fini, della stessa con i tessuti circostanti ed in special modo con le strutture vascolari e nervose, grazie alla possibilità di ottenere immagini multiplanari. Le nuove tecnologie hanno permesso di ideare dei programmi che consentono di ottenere immagini da ricostruzione virtuale computerizzata e la possibilità di una vera e propria esecuzione di metodiche diagnostiche virtuali, quali la colangiografia, la endoscopia in RMN per es., sfruttando come mezzo di contrasto gli stessi liquidi organici (bile, escreto gastroenterico, ecc.).

Di recente applicazione, la Spettroscopia in RMN si basa sulla valutazione spettroscopica di zone con picchi di fosfati inorganici, allocati nelle vicinanze di prodotti fosfodiesterasici: questi picchi sono presenti ed alterati nei tessuti neoplastici, unitamente a variazioni del pH, della Fosfocreatinina e dei livelli di ATP. Quindi pur se non utile alla diagnosi, questa metodica sembrerebbe avere impiego nel follow up di forme non sottoponibili ad exeresi radicale chirurgica ab initio, al fine di valutare i risvolti delle terapie praticate (maturazione della linea cellulare, fibrosi, necrosi, etc.).

Tutte queste caratteristiche consentono oramai di porre sicuro giudizio di operabilità o meno di un tumore, elemento necessario in oncologia pediatrica, caratterizzata da una non indispensabilità di una chirurgia che non sia radicale, almeno ab initio. Infatti le già menzionate caratteristiche biologiche dei tumori pediatrici consentono, più che nell'adulto, una programmazione terapeutica multimodale.

### ADDOME

#### *Neuroblastoma*

Per quanto riguarda questa neoplasia, che per la maggior parte dei casi interessa il surrene, il primo esame di routine rimane l'ecografia che consente di evidenziare la sede del tumore, la possibile dislocazione o invasione del rene e l'interessamento o meno dello spazio retroperitoneale. La massa si presenta caratteristicamente iperecogena con aree ipoecogene all'interno, mentre non sempre è possibile chiarirne l'origine re-



nale o meno, in caso di invasione dell'organo. La presenza di calcificazioni (50% dei casi) e lo stato del retroperitoneo sono meglio evidenti alle immagini TAC, che peraltro meglio della ecografia identifica possibili metastasi epatiche.

La sede di origine della massa, l'invasione o meno di strutture adiacenti e l'interessamento dei vasi, grazie ad immagini coronali e sagittali, sono definite al meglio dalla RMN, che permette di evidenziare la disomogeneità di questi tumori con segnali medi nei tagli T1 e segnali di alta intensità nei tagli T2.

Questo esame consente inoltre di verificare l'eventuale estensione intrarachidea e l'interessamento del midollo osseo, quest'ultimo evidente come aree con segnale di intensità ridotta in T1, a causa della sostituzione del normale tessuto osseo con cellule neoplastiche. Questa metodica inoltre è quella di elezione per la diagnosi differenziale con il Feocromocitoma, caratteristicamente evidenziato come tumore ad altissima intensità in T2 e con immagine tipo "tessuto adiposo compresso".

#### *Tumori Renali*

La diagnostica strumentale per queste neoplasie si basa essenzialmente sull'esame ecografico e sulla TAC, idonee anche alla individuazione di interessamento dei linfonodi regionali, mentre la valutazione della vena cava è possibile con un esame Eco-Doppler. La TAC consente una ottima visualizzazione delle masse renali e permette di estendere la valutazione anche al rene controlaterale, con un facile controllo dei linfonodi. Nei casi di grosse masse può essere difficoltoso individuarne l'origine renale o surrenalica ed allora assumono rilevanza diagnostica alcuni dati tipizzanti: un segno patognomonico di tumore di Wilms, per esempio, è l'immagine cosiddetta a "sfoglia di cipolla", caratterizzata dalla evidenza del mezzo di contrasto a lamine concentriche sovrapposte.

Le indicazioni per l'espletamento della Risonanza magnetica sono date dalla necessità di valutare l'interessamento delle strutture circostanti e dai casi di pazienti con insufficienza renale, che non consentirebbe l'uso di mezzi iodati di contrasto.

#### *Tumori epatici*

In queste neoplasie il ruolo della diagnostica è diretto alla valutazione della estensione della massa e quindi della sua resecabilità chirurgica, nonché alla diagnostica differenziale con le malformazioni vascolari o con alcune forme benigne che possono raggiungere dimensioni cospicue, come per esempio l'Emangioendotelioma (vedi).

L'ecografia Doppler è stata recentemente utilizzata per la diagnosi di carcinoma epatocellulare, sul rilievo di immagini di sottile vascolarizzazione "a cestini" poste intorno alla massa, mentre un largo picco sistolico che sostituisce la frequenza Doppler (>4MHz) è stato osservato nei casi di epatoblastoma.

La possibilità di risoluzione della TAC e della RMN sono identiche nella diagnostica differenziale tra forme benigne e maligne, senza escludere peraltro la necessità di una biopsia almeno con ago, ricordando ancora il ruolo della valutazione dei markers umorali. Le lesioni vascolari, come l'Emangioma Cavernoso e l'Emangioendotelioma, si presentano alla TAC come masse rotondeggianti od ovalari, ben delimitate con un buon enhancement dopo somministrazione di mezzo di contrasto. La RMN presenta un basso segnale in T1, più basso dello stesso tessuto sano circostante, ed un segnale più intenso in T2, a causa di fenomeni trombotici, che potrebbero condizionare la diagnosi differenziale con le forme epatoblastomatose.

L'Epatoblastoma e l'Epatocarcinoma presentano aspetti simili alla TAC, con ridotto o assente enhancement e zone disomogenee, se sono presenti all'interno zone di necrosi. La RMN permette di rilevare segnali bassi in T1 ed alti in T2 seppur meno intensi di quelli presenti nelle lesioni vascolari. Il ruolo della RMN in questi tumori rimane comunque rilevante nel definire al meglio la anatomia vascolare del fegato e la strutturazione dei segmenti, elementi di notevole rilevanza per i risvolti chirurgici. Le immagini assiali e coronali in T1 consentono la migliore definizione possibile delle vene epatiche e della porta, della vena cava inferiore e dell'aorta.

Negli ultimi tempi un affinamento della tecnica angiografica durante l'espletamento della RMN ha consentito notevoli miglioramenti nelle possibilità di definizione della vascolarizzazione degli organi e delle neoplasie addominali: la tecnica si basa sull'uso dei cosiddetti "echi gradienti" che permettono di visualizzare il flusso ematico con immagini molto intense in grado di fornire notizie sulla entità e sulla direzione della vascolarizzazione (da o verso il tumore). Il risvolto diagnostico consente di distinguere le forme vascolari e non, e di decidere quindi il corretto approccio terapeutico.

## TORACE

La TAC rimane l'esame di elezione per questa sede, essendo in grado di dettagliare l'origine e le eventuali metastasi polmonari di un tumore, mentre le migliori definizioni del cuore e delle pareti dei grossi vasi sono possibili con la RMN, che consente peraltro uno studio più accurato delle strutture vascolarizzate e del pericardio.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Biasotti S., Garaventa A. et Al. : *False-Negative Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy at Diagnosis of Neuroblastoma*. Med. and Ped. Onc., 35, 153, 2000.
- 2) Borer J. G., Kaefer M. et Al. : *Renal Findings on Radiological Follow-up of Patients with Beckwith-Wiedemann Syndrome*. J. Urol., 161, 1, 235, 1999.
- 3) Ditchfield M., De Campo J. et Al. : *Wilms' Tumor: A Rationale Use of Preoperative Imaging*. Med. and Ped. Onc., 24, 93, 1995.
- 4) Goske M.J., Mitchell C. et Al. : *Imaging of Patients with Wilms' Tumour*. Semin. Urol. Oncol., 17, 11, 1999.
- 5) Gow K.W., Roberts I.F. et Al. : *Local Staging of Wilms' Tumor – Computerized Tomography Correlation with Histological Findings*. J. of Ped. Surg., 35, 5, 677, 2000.
- 6) E. Kabickova, Belohlavek O. et Al. : *Positron Emission Topography with 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in Pediatric Oncology – Impact on Patient Management in Single Institution*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 251, 2000.
- 7) Mc Neil D.E., Langer J.C. et Al. : *Feasibility of Partial Nephrectomy for Wilms' Tumour in Children with Beckwith-Wiedemann Syndrome who Have Been Screened with Abdominal Ultrasonography*. J. of Ped. Surg., 1, 37, 57, 2002.
- 8) Perel Y., Conway J. et Al. : *Clinical Impact and Prognostic value of Metaiodobenzylguanidine Imaging in Children with Metastatic Neuroblastoma*. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 2, 13, 1999.
- 9) Ritchey M. L., Green D. et Al. : *Accuracy of Current Imaging Modalities in the Diagnosis of Synchronous Bilateral Wilms' Tumor*. Cancer, 15, 600, 1995.
- 10) Schwarz K.B., Lewis I.J. et Al. : *Positive MIBG Scanning at Time of Relapse in Neuroblastoma which was MIBG Negative at Diagnosis*. Br. J. Radiol., 70, 90, 1997.
- 11) Suita S. : *Mass Screening for Neuroblastoma in Japan: Lessons Learned and Future Directions*. J. of Ped. Surg., 37, 7, 949, 2002.
- 12) Westerburg B., Feldstein V.A. et Al. : *Sonographic Prognostic Factors in Fetuses with Sacrococcygeal Teratoma*. J. of Ped. Surg., 35, 2, 322, 2000.
- 13) Winderl L.M., Silverman R.K. : *Prenatal Identification of a Completely Cystic Internal Sacrococcygeal Teratoma (type IV)*. Ultrasound Obstet Gynecol 9, 425, 1997.

## LA CHEMIOTERAPIA NELL'INFANZIA

La chemioterapia (CT) costituisce uno dei presidi terapeutici fondamentali per la cura dei Tumori solidi dell'infanzia: il suo impiego è previsto nella grande maggioranza dei casi, con eccezione di alcuni tipi istologici che, se in stadio I, possono essere completamente eradicati con la asportazione chirurgica.

La chemioterapia antitumorale si avvale di farmaci che agiscono sul ciclo cellulare, bloccandolo e impedendo così la ulteriore proliferazione delle cellule, La maggior parte degli agenti antiblastici inibiscono i processi biologici durante la fase di sintesi del DNA cellulare, (fase S) che precede il processo mitotico e durante la fase della mitosi cellulare (fase M ) che occupano una larga frazione del ciclo cellulare nelle cellule in rapida proliferazione.

Con l'impiego dei chemioterapici emergono tre problemi: 1) l'insorgenza di cellule farmaco resistenti, 2) la possibilità che cellule maligne siano situate in sedi inaccessibili ai farmaci (cosiddetti "santuari" ), 3) l'attività di detti farmaci sulle cellule normali con conseguente tossicità

La CT venne per la prima volta impiegata in clinica nel 1948, quando al Children's Hospital di Boston, Farber e Diamond somministrarono Methotrexate a un bambino affetto da Leucemia Linfoblastica Acuta: si ottenne una "remissione" della malattia, che tuttavia fu di breve durata, ma il Methotrexate continuò ad essere usato e costituisce tutt'oggi uno dei farmaci più efficaci per la terapia delle malattie maligne.

### Agenti alchilanti

Le Mostarde azotate (Beta Mecloretamina ), la Ciclofosfamide, la Ifosfamide, il Melfalan, il Clorambucil, hanno proprietà elettrofiliche per cui i gruppi alchilanti si legano a molecole intracellulari; agiscono interagendo con il DNA cellulare, si determina una reazione con una base dei nucleotidi o con lo zucchero di un fosfato del DNA; tali reazioni provocano la formazione di legami fra le 2 catene del DNA e rotture delle catene stesse.

*Uso terapeutico e tossicità:* la B mecloretamina è attiva nel linfoma di Hodgkin, può provocare flebite della vena di infusione, mielosoppressione, febbre .La Ciclofosfamide e l'Ifosfamide, attive nella maggio-

ranza dei Tumori solidi dell'infanzia, provocano mielotossicità, cistite emorragica, cardiotossicità. L'Ifosfamide presenta anche tossicità renale.

**Nitrosuree**, quali il BCNU, e il CCNU, hanno una attività alchilante e un'attività carbamilante ( ) sulle proteine cellulari.

**Alkaloidi** della VINCA, principalmente sono la Vincristina e la Vinblastina; si legano alle proteine del microtubulo e quindi interferiscono con i processi necessari per la replicazione dei cromosomi

**Antimetaboliti:** sono il Methotrexate (o Ametopterina), il 5 Fluoruracile, la Citosina arabinoside, la 6 Thio-guaninola, 6 Mercaptopurina (o Purinethol ). Agiscono inibendo la sintesi di costituenti necessari per la sintesi del DNA o per quella di uno dei componenti degli acidi nucleici. Il Methotrexate inibisce l'enzima diidrofolato reductasi, indispensabile per il metabolismo dei folati che intervengono nella sintesi di purine e pirimidine, quindi degli acidi nucleici

**Inibitori della DNA Topoisomerasi.** I DNA topoisomerasi sono enzimi nucleari che regolano la topologia del DNA. Alcuni farmaci antiblastici quali l'Etoposide (VP16), le Antraciline (Adriamicina, Daunomicina, Mitoxantrone Epirubicina ), l'AMSA agiscono inibendo l'attività di tali enzimi con conseguente impossibilità della funzione e danno strutturale del DNA., e lisi cellulare

**Cis platino:** provoca danni cellulari legandosi al DNA e alle proteine cellulari

Con meccanismo diverso agisce la L-Asparaginase, che distrugge la Asparagina, aminoacido essenziale per le cellule neoplastiche, che muoiono in sua assenza, e non per le cellule normali .

L'attività terapeutica dei chemioterapici è limitata da due fenomeni: *la resistenza*, che presentano le cellule maligne, e *la tossicità*, che i chemioterapici provocano sulle cellule normali

Per ovviare al fenomeno della resistenza cellulare, i moderni trattamenti prevedono l'impiego di cicli chemioterapici comprendenti due o più farmaci, a dosaggi piuttosto elevati; spesso si alternano cicli costituiti da farmaci differenti.

Per ovviare alla tossicità, si preferisce la somministrazione di cicli CT di breve durata, con intervalli che permettono il ripristino delle funzioni delle cellule normali.

Infine è da sottolineare il contributo irrinunciabile costituito *dalla terapia di Supporto*: certamente non sarebbe possibile trattare i pazienti con i cicli di CT, previsti nei moderni Protocolli terapeutici, se non si potesse usufruire della terapia di supporto.

Questa è costituita da:

- 1) idratazione del paziente, assieme alla alcalinizzazione e somministrazione di farmaci anti urati, soprattutto all'inizio del trattamento in cui si ha una massiva lisi cellulare con conseguente iperuricemia con alterazioni del tubulo renale: ne consegue quindi il rischio di insufficienza renale e/o di CID, scatenata dai prodotti di degradazione delle cellule lisate;
- 2) trasfusione di emoderivati, poiché tutti gli agenti chemioterapici sono mielotossici;
- 3) farmaci antiemetici ( la nausea e il vomito sono la regola, durante la CT);
- 4) rigorose norme di igiene del paziente e dell'ambiente in cui egli si trova, insieme all'uso di antibiotici, per trattare le frequenti e gravi infezioni, che si determinano a causa della neutropenia, della linfopenia, delle lesioni di superficie delle mucose, delle cattive condizioni di nutrizione dell'organismo: tutti fenomeni dovuti agli agenti chemioterapici
- 5) farmaci antidolorifici (il dolore può essere causato talvolta dai farmaci, oltre che dal tumore stesso)
- 6) controllo clinico, biochimico e strumentale della funzionalità di alcuni organi quali il rene, il fegato, il cuore, il Sistema Nervoso Centrale e Periferico, le ghiandole endocrine.

E' da rilevare che la chemioterapia, oltre alla tossicità a breve termine, di cui si è detto, può provocare tossicità a lungo termine. Si può aver cardiotossicità, dovuta essenzialmente alla dose cumulativa di antraciline, epatopatia cronica, encefalopatia progressiva, alterazioni psico intellettive, insorgenza di "secondo tumore" e teratogenesi nella prole dei pazienti guariti, di cui tuttavia non è documentata una differenza significativa rispetto alla popolazione aperta.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Shetty K., Yu L.C. et Al. : *Role of Chemotherapy in Detreatment of Infantile Fibrosarcoma.* Med. and Ped. Onc. 33, 425, 1999.
- 2) Boccon-Gibbod L., Rey A. et Al. : *Complete Necrosis Induced by Pre-operative Chemotherapy in Wilm's Tumour as an Indicator of Low Risk: Report of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Nephroblastoma Trial and Study 9.* Med. and Ped. Onc., 3, 34, 182, 2000.
- 3) Huang J., Moore J. et Al. : *Highly Specific Antiangiogenic Therapy is Effective in Suppressing Growth of Experimental Wilms' Tumour.* J. of Ped. Surg., 2, 36, 357, 2001.
- 4) Ritchey M.L. : *The Role of Preoperative Chemotherapy for Wilms' Tumor: The NWTSG Perspective National Wilms' Tumor Study Group.* Semin. Urol. Onc., 17, 1, 21, 1999.
- 5) Ahrens S., Hoffmann C. et Al. : *Evaluation of Prognostic Factors in a Tumor Volume-Adapted Treatment Strategy for Localized Ewing Sarcoma of Bone: The CESS 86 Experience.* Med. and Ped. Onc., 32, 186, 1999.
- 6) Shetty K., Yu L.C. et Al. : *Role of Chemotherapy in Detreatment of Infantile Fibrosarcoma.* Med. and Ped. Onc. 33, 425, 1999.
- 7) Takahashi S., Tomita S. et Al. : *Massive Adrenocortical Adenoma Following Long-term Treatment of 21-Hydroxylase Deficiency.* The Jour. of Urol., 3, 1390, 2002.
- 8) Dower N.A., Smith L.J. et Al. : *Experience With Aggressive Therapy in Free Children with Unresectable Malignant Liver Tumors.* Med. and Ped. Onc., 34, 132, 2000.
- 9) Fuchs J., Hecher H. et Al. : *The Influence of Pre-operative Chemotherapy and Surgical Technique in the Treatment of Hepatoblastoma: A Report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94.* Eur. J. of Ped. Surg., 12, 255, 2002.
- 10) Fuchs J., Habild G. et Al. : *Paxlitaxel: An Effective Agent in the Treatment of Xenotransplanted Hepatoblastoma.* Med. And Ped. Onc., 3, 209, 1999.
- 11) Fuchs J., Hecher H. et Al. : *The Influence of Pre-operative Chemotherapy and Surgical Technique in the Treatment of Hepatoblastoma: A Report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94.* Eur. J. of Ped. Surg., 12, 255, 2002.
- 12) Fuchs J., Habild G. et Al. : *Paxlitaxel: An Effective Agent in the Treatment of Xenotransplanted Hepatoblastoma.* Med. And Ped. Onc., 3, 209, 1999.
- 13) Perilongo G., et Al. : *Pre-operative Chemotherapy for Non Metastatic Childhood Hepatoblastoma and Hepatocellular Carcinoma. Pilot Study on Carboplatin and Doxorubicin, HEPA-93.* 1994.
- 14) Gobel U., Haas R.J. et Al. : *Treatment of Germ Cell Tumors in Children: Results of European Trials for Testicular and non Testicular Primary Sites.* Crit. Rev. Onc-Emat., 10, 89, 1990.
- 15) Rescorla F., Billmire D. et Al. : *The Effect of Cisplatin Dose and Surgical Resection in Children with Malignant Germ Cell Tumors at the Sacrococcygeal Region: a Paediatric Intergroup Trial (POG 9049/CCG 8882).* J. of Ped. Surg., 36, 1, 2001.
- 16) Rescorla F.J., Sawin R.S. et Al. : *Long-term Outcome for Infants and Children with Sacrococcygeal Teratoma: A Report from the Children Cancer Group.* J. Ped. Surg., 33, 171, 1998.
- 17) Neville H.L., Andrassy R. et Al. : *Preoperative Staging, Prognostic Factors and Outcome for Extremity Rhabdomyosarcoma: A Preliminary Report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991 – 1977).* J. of Ped. Surg., 35, 2 317, 2000.
- 18) Roney R.D., Asmar L. et Al. : *Late Complications of Therapy in 213 Children with Localised Non-orbital Soft-tissue Sarcoma of the Head and Neck.* Med and Ped. Onc., 33, 4, 362, 1999.
- 19) Walterhouse D.O., Hoover M.L. et Al.: *High Dose Chemotherapy Followed by Peripheral Blood Stem Cell Rescue for Metastatic Rhabdomyosarcoma: experience at Chicago Children's Memorial Hospital.* Med. and Ped. Onc., 32, 88, 1999.
- 20) Hartmann O., Berthold F. : *Treatment of Advanced Neuroblastoma: the European experience.* Elsevier ed., 437, 45, 2000.
- 21) Advani S.M. et Al. : *Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma: Preliminary Results of Aggressive Short-Term Chemotherapy.* Med. Ped. Onc. 6, 144, 1992.
- 22) Arya L.S., V. Dinand et Al. : *Hodgkin's Disease in Children: Results of Combination Chemotherapy Alone-from all India Institute of Medical Sciences, New Delhi.* Med. and Ped. Onc., 39, 4, 250, 2002.
- 23) Balwierw S. et Al. : *Results of Chemotherapy Combined with Involved-Field Radiotherapy (IF-RT) of 217 Children with Hodgkin's Disease.* Med. and Ped Onc., 23, 227, 1994.
- 24) Finlay J.L. et Al. : *Disseminated Nonlymphoblastic Lymphoma of Childhood: A Children Cancer Group Study, CCG-552.* Med. Ped. Onc., 6, 453, 1994.
- 25) Advani S.H. : *Treatment of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in India: An Analysis of Risk Factors and Results at Three Major Centres.* Med. and Ped. Onc., 39, 4, 259, 2002.
- 26) Aladjidi N., Le Blanc T. et Al. : *Outcome for Children with Relapsed Acute Myeloid Leukaemia Following Initial Treatment in the French Lame 89/91 Protocol.* Med. and Ped. Onc., 39, 4, 236, 2002.
- 27) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Malignant Germ Cell Tumours (MGCT) in Childhood: The Italian Experience.* Med. and Ped. Onc., 33, 3, 97, 1999.
- 28) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Failure of Treatment in Childhood Extracranial and Extratesticular Malignant Germ Cell Tumours (MGCT).* Germ Cell Tumours, IV. W.G.Jones, I. Appleyard, P. Harnden Ed., 135, 2001.
- 29) 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 and Ped. Onc., 2, 68, 2003.
- 30) Rescorla F., Billmire D. et Al. : *The Effect of Cysplatin Dose and Surgical Resection in Children with Malignant Germ Cell Tumors at the Sacrococcygeal Region: A Paediatric Intergroup Trial (POG 9049/CCG 8882).* J. of Ped. Surg., 36, 1, 2001.
- 31) S. Somjee and Nair R. : *Ovarian Childhood Germ Cell Tumour-Cure with BEP (Bleomycin, Etoposide, Cysplatin).* Med. and Ped. Onc., 39, 4, 244, 2000.
- 32) Szavay P.O., Wermers C. et Al. : *Effective Treatment of Infantile Choriocarcinoma in the Liver with Chemotherapy and Surgical Resection: A Case Report.* J. Ped. Surg., 7, 35, 1134, 2000

## LE LEUCEMIE IN ETÀ PEDIATRICA

Le leucemie acute costituiscono un gruppo di neoplasie ematologiche caratterizzate dall'accumulo di cellule scarsamente differenziate (*blasti*) nel midollo osseo, nel sangue periferico, e nei diversi tessuti dell'organismo e dalla compromissione dell'emopoiesi.

Le leucemie hanno carattere clonale, in quanto originano dalla trasformazione di una unica cellula, la cui progenie prolifera in modo incontrollato. La trasformazione maligna può avvenire a livello delle cellule molto indifferenziate e nelle tappe successive a livello delle cellule più mature di una delle linee proliferative linfoidi o mieloidi.

Le leucemie sono le neoplasie più frequenti in età pediatrica, con una incidenza di 47,5 casi nuovi per anno /1.000.000 di bambini di età compresa tra 1 e 15 anni. L'età più colpita è quella tra 3 e 6 anni; l'incidenza è maggiore nella razza bianca.

Come per tutti i tumori sembra che la leucemia sia una conseguenza di una mutazione genetica, dovuta a molteplici cause:

- **RISCHIO DA RADIAZIONI:** le radiazioni possono giocare un ruolo nel determinare la leucemia. La conferma di ciò viene da uno studio sui sopravvissuti all'esplosione della bomba atomica ad Hiroshima e Nagasaki nel 1945, tra i quali è stato rilevato un rischio elevato di leucemia mieloide acuta e leucemia mieloide cronica. In corso di studio è un possibile legame tra leucemia e radiazioni elettromagnetiche.
- **RISCHIO DA SOSTANZE CHIMICHE:** idrocarburi, benzene, farmaci citotossici, quali gli alchilanti, le epipodofillotossine e le antracicline.
- **RISCHIO DA INFEZIONI:** VIRUS EBV, CMV, HTLV1, EPATITE B E C, HIV.
- **RISCHIO DA FATTORI GENETICI:** Iperdiploidie, ipodiploidie, delezioni, traslocazioni aumentano il rischio che insorga la leucemia. Per esempio i bambini con sindrome di Down hanno un rischio più elevato di quattro volte, così come l'anemia di Fanconi e i gemelli monoculari. I genitori di un bambino leucemico non trasmettono una suscettibilità genetica alla prole.
- **RISCHIO DA FATTORI ALIMENTARI:** manca una correlazione certa con la dieta, ma sicuramente una alimentazione bilanciata aumenta la capacità del sistema di difesa dell'organismo a operare nel modo e nel tempo più appropriati.

### Classificazione

La leucemia è acuta o cronica in base al decorso clinico della malattia; può essere *linfoblastica* o *non linfoblastica*, *ibrida* con coespressione di antigeni linfoidi e mieloidi, *biclonale* o *indifferenziata* in base allo stipite cellulare interessato.

La forma più frequente nel bambino è la leucemia linfoblastica acuta (80%), seguita dalla forma mieloide (20%). Rare sono le forme croniche.

In base alle caratteristiche *morfologiche* (classificazione FAB: L1, L2, L3) *immunologiche* (prepreB, preB, common, B mature, T, null) e *molecolari*: t 9,22 (bcr-abl); t 8,14 (mll AF4), i pazienti sono classificati in gruppi di rischio standard, alto, molto alto che prevedono un trattamento specifico ed adeguato per ciascun bambino.

### Diagnosi

I sintomi iniziali dipendono dal tipo e dalla diffusione della malattia.

L'esordio può essere brusco e richiedere un intervento di urgenza o più subdolo e sfumato, allorché la diagnosi segue un esame del sangue di controllo.

Uno dei segni più comuni è l'anemia. Il bambino anemico può essere pallido, può accusare stancabilità ed in alcuni casi dispnea, può presentare sanguinamento in sedi inusuali (gengive, intestino o cute) o una suscettibilità alle infezioni, come ascessi o polmoniti o febbre di origine sconosciuta. A volte è presente dolore agli arti.

Spesso nelle forme mieloidi le cellule leucemiche infiltrano la cute, le gengive (ipertrofia gengivale) e le tonsille.

Quando le cellule leucemiche interessano le adenoidi e le tonsille si può determinare una ostruzione delle prime vie aeree con difficoltà respiratorie.

Nel 5% dei casi può essere presente infiltrazione leucemica del SNC ed in particolare delle meningi e contaminazione del liquor cefalorachidiano.

Possono essere interessati altri organi come milza ,fegato, testicolo, ovaio, rene, sistema linfoghiandolare .

La diagnosi è di solito posta con il semplice esame del sangue periferico. L'emocromo mostra un numero di globuli bianchi da un valore normale ad un numero elevato, anche superiore a 50000/mmc, talvolta una leucopenia .

L'esame dello striscio di sangue periferico al microscopio ottico può mostrare la presenza di cellule immature con note di atipia.

L'esame dirimente per confermare o escludere la leucemia è comunque l'esame del *midollo osseo*: si prelevano 3-5 ml di sangue midollare, i frustoli sono strisciati su un vetrino, le cellule midollari sono colorate e l'esame al microscopio ottico mostra una metaplasia totale o subtotale ad elementi linfoidi o mieloidi atipici (*blasti* ). In base alle loro caratteristiche morfologiche ( dimensioni delle cellule, caratteristiche del nucleo e del citoplasma ) viene eseguita la classificazione FAB .

L'analisi citoimmunologica con la citofluorimetria permette di stabilire la presenza o meno di markers sulla superficie delle cellule leucemiche o intra citoplasmatici.

L'utilizzo delle tecniche di citogenetica e di biologia molecolare hanno permesso una maggiore precisione diagnostica ,una migliore definizione prognostica ,un trattamento specifico ed adeguato per ogni paziente, al quale consegue una riduzione del rischio di recidiva e quindi un miglioramento dell' outcome dei pazienti pediatrici affetti dalla leucemia.

La diagnosi oggi non è soltanto una conferma del sospetto clinico ma ha anche una importante valenza clinico-prognostica con funzione anche di guida alle scelte terapeutiche .

Oggi abbiamo la possibilità di identificare quel gruppo di pazienti che ha ricevuto una terapia inadeguata ed ha quindi un rischio elevato che si ripresenti il clone leucemico,per cui si rende necessaria una terapia addizionale per prevenire la ricaduta.

### **Trattamento**

La terapia della leucemia nei bambini rappresenta uno dei piu' grandi successi nella storia dell'oncologia ottenendo la guarigione nell'80% dei casi.

Lo scopo della terapia antileucemica è do eradicare la malattia dall'organismo preservando le cellule normali: Una terapia efficace sarà allora quella che riduce le cellule leucemiche e che permette alle cellule normali di crescere.

La terapia inizia subito dopo la diagnosi con la chemioterapia, che prevede l'impiego di farmaci anti neoplastici agiscono bloccando la crescita e moltiplicazione cellulare; essi sono somministrati da soli o in combinazione ( polichemioterapia ), per bocca, per via intramuscolare o per via endovena. Quest'ultima richiede il posizionamento di un catetere venoso centrale in anestesia totale, con la punta localizzata nell'atrio destro del cuore, che rimane in sede per la durata della terapia e permette di eseguire sia i prelievi ematici che l'infusione dei farmaci, delle soluzioni, dei derivati del sangue e degli antibiotici, evitando così il trauma della venipuntura.

Poiché i farmaci non distinguono le cellule leucemiche da quelle normali in rapida replicazione si può avere un danno, in genere reversibile, nei tessuti normali; i più suscettibili sono la mucosa orale ed intestinale, la cute, il midollo osseo.

E' inoltre indispensabile una terapia intensiva di supporto per prevenire e trattare le eventuali complicanze, talvolta anche gravi, che possono insorgere.

La terapia richiede un approccio multidisciplinare , che comprende diverse figure che ruotano intorno al bambino leucemico e che affiancano gli oncologi del centro specializzato nel trattamento delle malattie oncologiche dell'infanzia. Esse sono : il gruppo psico sociale (psicologo, assistente sociale , volontari, ludotecari , insegnanti, pedagogista), i radiologi, i radioterapisti, i chirurghi, gli anestesisti, i neurologi , i trasfuzionisti ed altri specialisti pediatrici.

La strategia del trattamento prevede 4 fasi :

- Induzione, che determina la remissione nel 90% dei bambini la scomparsa dei blasti dal sangue periferico , dal midollo osseo e dall'organismo.
- Consolidamento, che ha lo scopo di eliminare le cellule neoplastiche dai cosiddetti "santuari" della leucemia (SNC, testicolo, ovaio, ecc.).
- Reinduzione, il cui principale obiettivo è l'ulteriore riduzione delle cellule leucemiche.

- **Mantenimento.** La cui intensità deve essere tale da sopprimere il midollo osseo ed il sistema immune per evitare una ricaduta.

La durata globale della terapia delle LLA è 2 anni, mentre nelle LMA è più breve ed intensa ed alla sospensione si eseguirà un aspirato midollare ed una rachicentesi esplorativa.

La terapia determina una completa remissione nella maggior parte dei bambini con LLA . L'80% dei pazienti con rischio favorevole ottiene la guarigione, mentre nel gruppo HR soltanto 1/3 guarisce. Si parla di guarigione quando il bambino rimane in remissione completa per più di 5 anni .

Il rischio di una ricaduta è maggiore nel primo anno di terapia e nel primo anno dalla sospensione della terapia. Più lunga è la durata della remissione più si allontana il rischio di una ricaduta.

La prognosi dipende dalla fase del decorso della leucemia . Le recidive precoci sono a prognosi peggiore rispetto a quelle così dette tardive che avvengono, cioè dopo 18 mesi dalla sospensione della terapia. Il trattamento prevede una ripresa della chemioterapia e l'esecuzione di un trapianto di midollo osseo allogenico da donatore familiare o di un autotrapianto nel gruppo a prognosi sfavorevole. 9

### **Trapianto di midollo osseo**

Il trapianto di midollo osseo, basato sull'osservazione sperimentale che la somministrazione di alte dosi di chemioterapici determina una aplasia midollare letale e che l'infusione di cellule midollari di un donatore, infuse per via venosa si vanno ad allocare spontaneamente nella cavità midollare, dove esse cominciano a crescere ed a moltiplicarsi, è indicato nei pazienti con LLA che sono andati incontro a recidiva midollare.

Le principali barriere immunologiche al trapianto sono costituite da un set di geni contenuti nel complesso maggiore di istocompatibilità , che determina gli antigeni umani leucocitari umani di classe I (HLA-A,HLA-B ,HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP).

Vi è un 25% di possibilità che un fratello o sorella di un paziente abbia un pannello di antigeni identico a quello del ricevente e possa quindi essere il donatore.

Qualora non vi sia un donatore familiare identico si ricerca un donatore non familiare nel registro dei donatori volontari di midollo osseo (donatore non consanguineo o non correlato).

Le probabilità di identificare un tale donatore è del 40-50%, sebbene solo nel 30-35% dei casi si arriva al trapianto.

Sfortunatamente , anche quando vi è la compatibilità, l'attecchimento non è garantito. I linfociti T del donatore possono distruggere le cellule dell'ospite a causa di minime differenze immunologiche, non testate dalle attuali tecniche, con comparsa della cosiddetta a graft-vs-host disease (GVHD ).

La GVHD produce rash cutaneo, diarrea severa, disturbi epatici, perdita di peso ed infezioni a volte gravi. Per limitare l'insorgenza di questi eventi si cerca di sopprimere il sistema immune del ricevente con la chemioterapia e la radioterapia( terapia di condizionamento).

Quando nonostante le misure prese compare la GVHD si usano la ciclosporina o il methotrexate.

### **Prospettive future**

#### *Terapia genica*

Oggi siamo nell'era della medicina molecolare e sicuramente possiamo prevedere oltre alla terapia con ATRA e quella contro enzimi chiave bersaglio, come la tyrosino-chinasi BCR-ABL nella leucemia mieloide cronica ulteriori nuovi approcci contro altre alterazioni molecolari bersaglio responsabili della leucemia.

L'uso di anticorpi contro i prodotti di geni alterati potrà distruggere o inattivare le cellule leucemiche.

La terapia genica ci permetterà di sostituire un gene mancante o anomalo o aggiungere un gene utile.

La selezione delle cellule staminali emopoietiche permette di isolare delle cellule .che possono essere bersaglio per la terapia genica.

#### *Base biologica della risposta alla terapia*

Pazienti con fattori di rischio simili possono presentare un risultato diverso nonostante la terapia eseguita sia uguale. Ci si chiede perché? Rispondere a questa domanda migliorerebbe ancor di più la prognosi e oggi si cerca anche di stabilire la base biologica della risposta alla chemioterapia.

Sembra che una delezione nel gene glutatione-S-transferase (GST1) sia in relazione alla cattiva risposta al cortisone, che è un importante fattore prognostico.

Si ricerca una correlazione tra il profilo di espressione genica dei pazienti e il loro outcome. Il gene MDR1 sarebbe responsabile della resistenza alla chemioterapia.

### Trapianto

Si stanno cercando nuove modalità per aumentare le sorgenti di cellule staminali per ampliare l'uso del trapianto di midollo osseo ed accrescere il numero dei donatori non familiari e più recentemente viene utilizzato il sangue di cordone ombelicale.

Possiamo comunque oggi dire che l'enorme sviluppo della biologia molecolare probabilmente permetterà nei prossimi anni la guarigione di molte neoplasie del sangue, che oggi sono ancora mortali.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Advani S. H. : *Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in India: An Analysis of Risk factors and Results at Three Major Centers.* Med and Ped Onc 39, 4: 259, 2002.
- 2) Aladjidi N., A. Auvrignon, T. Le Blanc, et al.: *Outcome for Children with Relapsed Acute Myeloid Leukemia Following Initial Treatment in the French Lame 89/91 Protocol.* Med and Ped Onc 39, 4: 236, 2002.
- 3) Boteta T.: *Theneed for Family Support of Those Who Accompany the Child With A.L.L. on Maintenance Therapy in Ambulatory Care.* Med and Ped Onc 39, 4: 262, 2002.
- 4) Sagar S. H., A. Chandra, et al.: *Perspective of Acute Lymphoblastic Leukaemia in the Last 3 Decades from a Developing Country.* Med and Ped Onc 39, 4: 259, 2002.
- 5) Van Der Sluis M., Van Den Heuvel-Eibrink M., et al.: *Fracture risk, Bone Mineral Density , and Body Compositon in Newly Diagnosed and Long-term Survivors of Childhood All.* Med and Ped Onc 39, 4: 233, 2002.
- 6) Von Stackelberg, D. Harms, et al.: *Improved Outcome after Relapse of Childhood All Results of Trial All-REZ BFM 95/96.* Med and Ped Onc 39, 4: 236, 2002.
- 7) Sawyers CL, Denny CT, Witte ON. Leukemia and the disruption of normal hematopoiesis. *Cell* 1991;64:337-50
- 8) Martin J. Cline, M.D. The Molecular basis of Leukemia. *The New England Journal of Medicine* vol.330 No 5, Feb.3, 1994, 328-36
- 9) Sieff CA., Chessels J.M., Harvey B.A.M., et al. Monosomy 7 in childhood: A myeloproliferative disorder. *British Journal of Haematology*, 1981, 49; 235-249
- 10) Robinson LL. Epidemiology of childhood leukaemia. *ASCO Educational book* 1994; 120-3
- 11) Sather HN.. Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14:166-72
- 12) Sandler DP., Collman GW. Cytogenetic and environmental factors in the etiology of the acute leukaemia in adults. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1017-32.
- 13) Pui C.H.M.D. Risk Assessment in Acute Lymphoblastic Leukemia: Beyond leukaemia cell Characteristics. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol.23, No 7, October 2001.
- 14) Bennett J, Catovsky D, Daniel M., et al. French-American British (FAB) Cooperative vGroup: the morphological classification of acute leukaemia- concordance among observers and clinical correlation. *Br J Haematol* 1981; 47: 553
- 15) Jeffrey E. Rubnitz, M.D., and A. Thomas Look, M.D. Molecular Genetics of childhood Leukemias. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 20(1):1-11, January/February 1998.
- 16) Pui c.H., Evans W.E. Acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605—15.
- 17) Steinherz P.G., Gaynon P.S., Breneman J.C. et al. Cyto reduction and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia -The Importance of Early Marrow Response: Report from the Childrens Cancer Group . *J of Clinical Oncology* 14, No2, 1996:389-398
- 18) Dordelmann M., Reiter A., Borkhardt A., et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute leukaemia. *Blood* 1999; 94: 1209-17
- 19) Goulden N., Oakhill A., Steward C. Practical Application of minimal residual disease assessment in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2001, 112, 275-281
- 20) Cave H, van der Weff ten Bosch J, Suci S et al. Clinical Significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukaemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Childhood Leukemia Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998, Aug 27; 339(9):591-8
- 21) Bleakley M., Lau L., Shaw P.J., Kaufman A. Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: a systematic review and meta-analysis *Bone Marrow Transplantation*, May(2) 2002, vol.29, No 10 pp. 843-852
- 22) Bunin N, Carston M, Wall D. et al. Unrelated marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukaemia in second remission. *Blood* 2002; 99(9): 3151-7
- 23) Clark JJ, Smith FO, Arceci RJ. Update in childhood acute myeloid leukaemia: recent developments in the molecular basis of disease and novel therapies. *Curr Opin Hematol* 2003 Jan; 10(1):31-9



# LA STRATEGIA TERAPEUTICA NEI TUMORI SOLIDI DEL BAMBINO

## Ruoli e tempi della chirurgia

L'evidenza che gran parte dei tumori solidi pediatrici sono chemio e radiosensibili, ha completamente modificato il ruolo del chirurgo pediatra: neuroblastoma, t. di Wilms, gran parte dei sarcomi delle parti molli e di quelli ossei, tumori a cellule germinali, epatoblastoma sono ora inquadrati in protocolli multidisciplinari che hanno inconfutabilmente portato da un lato ad un miglioramento della prognosi e dall'altro ad una riduzione della morbilità chirurgica.

Anche tumori con scarsa chemiosensibilità come l'epatocarcinoma, alcuni SPM diversi dal rabdomiosarcoma e il carcinoma adrenocorticale vengono attualmente testati alla ricerca di farmaci che possano portare a quei risultati che la chirurgia da sola non è in grado oggi di ottenere.

Il ruolo del chirurgo oncologo è ora più complesso e articolato, richiede 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 che sono sicuramente migliorate, allo scopo di ottenere non solo la guarigione del piccolo paziente ma altresì la riduzione degli interventi demolitivi o rischiosi.

La chirurgia quindi assume oggi un ruolo un po' diverso da quello avuto in passato nel trattamento dei tumori solidi. Come già detto le attuali direttive prevedono per la chirurgia un ruolo terapeutico ed uno diagnostico: la massa ritenuta non eradicabile alle metodiche per imaging, viene trattata con la chemioterapia, dopo opportuna valutazione istologica (biopsia chirurgica o tramite ago sottile).

L'utilizzazione appropriata delle direttive deve tener conto della terminologia in uso nei nuovi protocolli di diagnosi e cura (basata sul tipo di trattamento e sugli esiti dello stesso), al fine di intendere al meglio i tempi e le modalità del trattamento con l'uso di un "linguaggio" comune.

## Terminologia

### A. Tipologia

*Chirurgia A:* è l'aggressione chirurgica del tumore, mai mutilante ed effettuata prima di altre forme di trattamento (chemio e/o radioterapia), a scopo terapeutico (exeresi radicale) quando, in base alle indagini strumentali, sia ipotizzabile l'asportazione radicale del tumore, oppure a scopo diagnostico (biopsia), nei casi in cui non sia prevedibile una exeresi radicale.

*Chirurgia B:* è il re-intervento chirurgico dopo chemioterapia, di norma non mutilante sul tumore primitivo a scopo terapeutico (exeresi), effettuato al fine di asportare eventuali residui e di controllarne l'istologia.

*Chirurgia C:* è il re-intervento nei casi con residui macroscopici non responsivi alla chemioterapia iniziale e che quindi sono stati sottoposti ad ulteriori cicli di chemioterapia. Tale intervento, dopo opportuna valutazione, potrebbe comportare anche una chirurgia mutilante.

### B. Esiti

*Exeresi radicale:* è l'asportazione della neoplasia insieme ai linfonodi regionali, senza residui neppure microscopici; prevede quindi la negatività istologica di tutte le biopsie effettuate sulla sede del tumore, dopo la sua asportazione.

*Exeresi con residui macroscopici:* è l'asportazione incompleta del tumore con residui macroscopici, anche minimi, nella impossibilità, non prevista, di una exeresi radicale (residui tenacemente adesi a strutture vascolari, radicalità con mutilazioni, ecc.).

*Exeresi con residui microscopici:* è l'asportazione macroscopicamente radicale della neoplasia ma con positività istologica delle biopsie effettuate sul letto tumorale e alla sua periferia.

*Biopsia:* è un intervento di minima, con il quale si intende valutare la istologia precisa del tumore nei casi giudicati non sottoponibili ad exeresi radicale alla diagnosi e che non richiede valutazione dei linfonodi regionali.

## Condotta Chirurgica

La condotta chirurgica di fronte ad 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, in tutti i protocolli, accettabile un'exeresi macroscopica.

Exeresi incomplete con residui macroscopici non sono vantaggiose e fanno correre inutili rischi al paziente ed exeresi iniziali mutilanti (es. nefrectomie per neuroblastomi retroperitoneali o amputazioni per sarcomi) sono oggi inaccettabili.

Il chirurgo che per un errore di valutazione diagnostico si ritrovi con un tumore inoperabile, giudicato operabile prima dell'intervento, dovrebbe pertanto saper racchiudere la sua opera entro i dettami delle direttive protocollari: eseguire soltanto la biopsia.

In atto nei protocolli della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica (SIOP) l'exeresi iniziale non viene mai raccomandata nei pazienti con epatoblastoma o con tumore di Wilms e d'altra parte risulta fattibile, in termini di radicalità, soltanto nel 30% circa dei neuroblastomi e dei sarcomi delle parti molli.

Il controllo della radicalità dell'exeresi rientra tra i compiti ma dell'anatomopatologo, 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 (come accade spesso in caso di escissioni di lesioni ritenute benigne e quindi non adeguatamente valutate) 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 *re-intervento precoce* o "*primary re-excision*", non mutilante, condotto, entro due settimane dal primo intervento e prima di ogni altra forma di terapia (chemio e/o radio), allo scopo di ottenere la radicalità e ridurre il programma terapeutico complessivo.

La *biopsia* è attualmente l'intervento più frequentemente eseguito all'inizio di un trattamento di un tumore solido: da questa procedura, generalmente di facile esecuzione ma non sempre esente da complicazioni (sanguinamenti, 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; e in alcuni paesi si va diffondendo addirittura 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.

E' per esempio inutile la biopsia di un neuroblastoma che non valuti l'amplificazione dell'ongene *n-myc* o quella di un sarcoma che non valuti la presenza di traslocazioni genetiche, dati su cui poi si basa la stratificazione terapeutica e la prognosi.

Nel corso della "semplice" procedura di biopsia è spesso conveniente associare, in accordo con l'oncologo, il posizionamento di un catetere venoso centrale e le biopsie ossee e midollari per una corretta stadiazione della malattia. Una procedura iniziale di biopsia (che a volte richiede anche un esame al congelatore) con le manovre complementari può richiedere anche più di 2 ore, ma consente al paziente di iniziare il trattamento successivo nella maniera più corretta.

La *chirurgia differita* dopo chemioterapia neoadiuvante (+/- radioterapia) è diventata in questi ultimi anni il momento chirurgico più importante per ottenere il controllo locale della malattia. Anche se i diversi protocolli indicano il timing della chirurgia differita, la decisione sull'intervento dovrebbe essere multidisciplinare e basata sui risultati ottenuti dalla chemioterapia e visibili radiologicamente in ciascun caso.

L'obiettivo del chirurgo è l'asportazione completa del tumore o anche di qualsiasi residuo ancora evidente, per valutarne la natura (residuo tumorale? fibrosi?). 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.

E' importante a questo punto l'interazione col radioterapista; la radioterapia è in grado, in alcune neoplasie, di sterilizzare eventuali residui 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.

E' noto d'altra parte come in caso di assenza di residuo tumorale alle indagini di imaging, un intervento chirurgico sia del tutto inutile, perché non fornisce maggiori garanzie di assenza di malattia né i dati per ridurre il trattamento successivo.

Il ruolo del chirurgo rimane attualmente fondamentale nel trattamento multidisciplinare di gran parte dei tumori solidi pediatrici e nella maggioranza dei casi non è possibile immaginare la guarigione di un tumore senza il suo intervento.

E' necessario però che il chirurgo pediatra di fronte alle neoplasie solide sappia collaborare e integrarsi con gli altri specialisti coinvolti nel trattamento della malattia. Sotto questo profilo molte cose possono e devono ancora essere migliorate.

Ne è un esempio l'approccio iniziale ai sarcomi delle parti molli, così come è stato registrato negli studi italiani: se da un lato infatti solo una metà dei pazienti è andata incontro ad un intervento di exeresi iniziale dall'altro questa è stata radicale soltanto nel 40% di questi casi; nell'altro 60% l'intervento si è concluso o con residui microscopici di solito di non facile trattamento oppure perfino con residui macroscopici, di norma con risultati omologabili a quelli dei casi sottoposti a biopsia iniziale.

Una migliore valutazione iniziale del caso e una più accurata collaborazione col radiologo potrebbero ridurre i margini di questi che sono unanimemente considerati approcci non corretti.

Inoltre ricordiamo che tuttora in Italia vengono eseguiti interventi di asportazione di tumori sacrococcigei senza rimozione del coccige o interventi di orchietomia per via scrotale, che hanno alti rischi di recidiva.

Un miglioramento da questo punto di vista potrà essere determinato dalla divulgazione da parte del chirurgo oncologo dei principi e delle tecniche che regolano il trattamento chirurgico dei tumori solidi, anche presso quei centri che osservano neoplasie solo occasionalmente.

La conoscenza dei principi della moderna chirurgia oncologica, il continuo confronto con patologi, radioterapisti e con chirurghi oncologi di altri paesi consentiranno di incrementare i risultati in termini di sopravvivenza e di qualità di vita per i pazienti oncologici.

E' necessario inoltre che il chirurgo pediatra sappia riconoscere la competenza di altri specialisti che in determinate situazioni possono rivestire un ruolo di primo piano: il chirurgo trapiantologo, l'ortopedico, il neurochirurgo, il chirurgo maxillo-facciale, il plastico anche se operanti preferibilmente con forme dell'adulto, possono essere figure di primo piano, se opportunamente inserite in un programma multidisciplinare, nel limitare e/o risolvere i danni di una "exeresi di necessità" fornendo con la loro opera un contributo per una qualità di vita insperata, fino a poco tempo, fa per i piccoli pazienti oncologici.

In ultimo ma non per ultimo bisogna ricordare come le più recenti acquisizioni tecnologiche hanno permesso di esprimere delle metodologie chirurgiche innovative che sicuramente consentono ulteriori vantaggi e potranno in futuro essere di grande aiuto: la *chirurgia endoscopica* e la *chirurgia mini-invasiva video assistita* infatti sono già in discussione per le loro implicazioni in chirurgia oncologica ed anche se il loro spazio rimane per ora abbastanza limitato, è da auspicare la possibilità di un loro impiego sempre più esteso, nell'ottica di approcci sempre meno invasivi e demolitivi pur nel rispetto delle direttive protocollari.

A conferma di come si sia modificata la strategia della chirurgia oncologica per i tumori solidi negli ultimi 20 anni, riportiamo alcuni dati riguardanti la casistica dei protocolli nazionali sui SPM, NBL e TCG maligni e quello SIOP sugli epatoblastomi.

## **Dati da Studi Cooperativi**

### *Sarcomi delle parti molli (SPM)*

Dal gennaio 1979 all'aprile 2001 negli studi nazionali sui SPM sono stati registrati 750 casi di SPM non metastatici: 642 chemiosensibili (rabbdomiosarcomi, PNET, sarcomi di Ewing extraossei, sarcomi sinoviali) e 108 non chemiosensibili (schwannomi maligni, fibrosarcomi, sarcomi alveolari, istiocitomi maligni leiomiomasarcomi ed altri meno frequenti). Fra i sarcomi chemiosensibili l'exeresi iniziale è stata eseguita nel 49% dei casi essendo mutilante solo in 1 paziente: la radicalità microscopica è stata ottenuta in 127 pazienti. Fra le forme non chemiosensibili, l'exeresi iniziale è stata praticata necessariamente in un numero più consistente di pazienti (74%) essendo mutilante in 5 e ottenendo la radicalità in 43. Dal 1988 si è sempre più diffuso l'impiego del reintervento precoce per acquisire là dove era possibile una resezione completa: oltre 50 casi, ottenendo la radicalità, hanno potuto beneficiare così di una riduzione del trattamento complessivo. Per le forme chemiosensibili sempre più importante si è rivelato nel corso dei 3 studi che si sono susseguiti l'im-

piego della exeresi differita dopo chemioterapia, che ha ottenuto la radicalità nel 48%, nel 69% e nel 72% dei casi rispettivamente nel protocollo RMS'79, nell'RMS'88 e nell'RMS'96. Complessivamente le mutilazioni (anatomiche, funzionali o cosmetiche) sono state soltanto 30: 15 cistectomie e/o prostatectomie, 4 amputazioni, 11 altre: 6 sono state eseguite in chirurgia iniziale (su 390 interventi di exeresi =2%) e di queste 4 per tumori non chemiosensibili, 24 su 241 chirurgie differite (10%) e di queste 22 sono state effettuate per tumori chemiosensibili.

#### *Neuroblastoma (NB)*

Dal 1985 al 1997 nello studio cooperativo nazionale sono stati registrati 757 casi (escluse le forme in stadio 4S): l'exeresi iniziale è stata eseguita in 293 (38%) mentre in 464 (62%) è stata praticata una biopsia. Nell'ambito di questo secondo gruppo 242 pazienti (52%) hanno avuto una resezione differita che è stata radicale o con residui minimi in 178; in 222 pazienti non è stato eseguito un intervento differito, in 40 perché la massa era completamente regredita (rendendo inutile un intervento), in 113 per progressione di malattia e in 69 perché il tumore era ancora inoperabile.

#### *Tumori a Cellule Germinali Maligni (TCGm)*

Dal 1991 al 1998 nel protocollo nazionale TCG-91 sono stati raccolti 95 pazienti affetti da tumori a cellule germinali maligni. Anche in questo gruppo l'atteggiamento del chirurgo ha tenuto in considerazione la chemiosensibilità di queste neoplasie: un intervento di exeresi iniziale è stato eseguito in un gruppo più numeroso (51=53%). Tale percentuale, più alta rispetto a quelle descritte per le precedenti neoplasie si giustifica con la localizzazione gonadica in 43/51 casi: tale localizzazione infatti consente soprattutto nel maschio di ottenere quasi sempre un'exeresi iniziale radicale. In questo studio non sono stati registrati interventi mutilanti.

#### *Epatoblastoma (EPB)*

Nel primo studio condotto dalla SIOP sull'epatoblastoma, è stata per la prima volta indicata una chemioterapia neoadiuvante allo scopo di ridurre il tumore e renderlo più facilmente operabile. Per questo tumore infatti erano note la difficoltà di ottenere un'exeresi immediata radicale e i possibili rischi operatori ad essa collegati. Dal 1990 al 1995 sono stati raccolti in questo studio 134 casi trattati in diverse nazioni del mondo, dopo la biopsia iniziale, con l'associazione cisplatino e adriamicina. In 95 pazienti è stata possibile una resezione differita completa. Soltanto in 2 casi sono stati registrati emorragie legate all'intervento. L'impiego della chemioterapia neoadiuvante ha portato a un significativo aumento della sopravvivenza complessiva (79% a 3 anni). Se si considerano i 95 pazienti in cui è stata effettuata una resezione differita completa, la sopravvivenza complessiva a 3 anni è stata del 94%.

#### *Tumore di Wilms (TW)*

Per questa neoplasia rimane tuttora aperta fra gli studi SIOP e quelli americani (NWTs) la controversia sull'impiego della chemioterapia preoperatoria. I risultati in termini di sopravvivenza sono simili in entrambe le esperienze: non riportiamo pertanto dati specifici. Dall'esperienza della SIOP si può dedurre tuttavia che sicuramente l'impiego della chemioterapia preoperatoria rende più agevole l'asportazione differita (come per l'epatoblastoma), riducendo il rischio di rotture e quindi la necessità di radioterapia postoperatoria. In entrambi gli studi la chemioterapia preoperatoria è raccomandata per le forme bilaterali per le quali è necessaria e comunemente accettata una chirurgia conservativa. Anche per le forme di t. di Wilms monolaterali viene sempre più spesso indicata una chirurgia conservativa (nephrectomia parziale) quando la posizione della neoplasia e l'assenza di disseminazione locale o a distanza lo consentono: la possibilità di eseguire un intervento conservativo è sicuramente legata alla riduzione della massa indotta dalla chemioterapia preoperatoria.

## BIBLIOGRAFIA

1. Protocolli Nazionali di Diagnosi e cura (vedi)

## **IL RUOLO DELLA CHIRURGIA MINI-INVASIVA VIDEOASSISTITA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA**

Il ruolo della chirurgia non invasiva è andato incontro ad una graduale ma costante espansione in ambito pediatrico, nonostante la sua diffusione sia stata inizialmente accolta con sospetto da parte di molti chirurghi pediatri, poco propensi a riconoscere i vantaggi di questa tecnica nel bambino, da sempre sottoposto ad incisioni chirurgiche poco estese e dotato di una notevole capacità di ripresa dopo interventi chirurgici anche maggiori.

In campo oncologico l'impiego delle tecniche non invasive ha suscitato ulteriori perplessità, legate alla impossibilità di garantire l'estrazione dell'organo asportato integro, senza ricorrere ad una incisione chirurgica complementare ed al rischio di impianto di cellule neoplastiche sulla parete, in corrispondenza dei fori di ingresso dei trocar.

Ciononostante, l'impiego della chirurgia non invasiva in campo oncologico, ormai ampiamente riportato in letteratura con riferimento a pazienti adulti, viene considerato con crescente interesse anche in ambito pediatrico. Nel 1995 è stato pubblicato uno studio del Children's Cancer Group, che riportava risultati soddisfacenti nell'impiego della laparoscopia e della toracosopia in 85 pazienti con patologia neoplastica. Da allora, diversi contributi sono stati riportati in letteratura, con riferimento al trattamento dei tumori solidi.

I campi di applicazione della chirurgia non invasiva, nell'ambito dell'approccio multidisciplinare ai tumori solidi del bambino, sono relativi a:

- inquadramento diagnostico
- stadiazione e valutazione dell'operabilità
- diagnosi di complicanze in corso di trattamento chemioterapico
- piano terapeutico.

### **Diagnosi**

Il ruolo del chirurgo nella diagnosi dei tumori solidi del bambino si riferisce sostanzialmente alla biopsia, prelievo di un'adeguata quantità di tessuto tumorale da sottoporre alle opportune indagini anatomo-patologiche, immunoistochimiche e di biologia molecolare. A tale scopo vengono eseguite sia biopsie con ago, eventualmente eco e/o TAC guidate, sia biopsie chirurgiche.

In quest'ultimo caso l'approccio miniinvasivo ha acquisito consensi indiscutibili se paragonato alla minilaparotomia e, soprattutto, alla toracotomia, per il suo elevato grado di accuratezza diagnostica. La riduzione del dolore ed il migliore decorso post-operatorio consentono inoltre la riduzione dei giorni di degenza con conseguente possibilità di iniziare più precocemente la chemioterapia.

La biopsia eseguita con tecnica non invasiva è, in definitiva, una procedura sicura, con bassa percentuale di complicanze.

### **Stadiazione**

La corretta stadiazione è fondamentale nell'elaborazione del piano terapeutico.

Nonostante il perfezionamento delle tecniche di imaging, è a volte difficile esprimere un giudizio sulla operabilità di un tumore solido basandosi sui dati forniti da ecografia, TAC, RMN riguardo all'interessamento di organi vitali; per tale motivo viene frequentemente riportata una discrepanza tra la stadiazione preoperatoria e quella post-chirurgica.

La chirurgia non invasiva è stata utilizzata con successo in ambito oncologico, nei casi dubbi all'imaging, nella valutazione della operabilità di tumori mediastinici, addominali (epatoblastoma), retroperitoneali (neuroblastoma, tumore di Wilms), nell'evidenziare l'invasione del parenchima polmonare da parte di tumori della parete toracica, nel dimostrare l'interessamento dei linfonodi.

Nella stadiazione della malattia di Hodgkin la laparoscopia ha dimostrato una sensibilità notevolmente superiore alle tecniche di imaging nell'accertare l'interessamento splenico e dei linfonodi retroperitoneali.

Un altro campo di applicazione della chirurgia miniinvasiva è costituito dal “second-look”, che può essere necessario in casi di sarcomi delle parti molli, di tumori a cellule germinali, di linfomi, di neuroblastoma, di nefroblastoma, allo scopo di determinare se eventuali residui evidenziati dalle tecniche diagnostiche strumentali dopo la terapia adiuvante siano di natura neoplastica o fibrotica.

### **Metastasi**

L'impiego della toracosopia nella diagnosi di metastasi polmonari e nel loro trattamento è ormai ampiamente riportato in pazienti adulti, con buoni risultati, dato che le metastasi hanno in genere una localizzazione periferica.

In età pediatrica la toracosopia è stata utilizzata per l'exeresi di metastasi polmonari da osteosarcoma, tumore di Wilms, tumore di Ewing, rabdomiosarcoma ed epatoblastoma.

La laparoscopia sembra essere più sensibile, rispetto all'ecografia ed alla TAC, nella diagnosi di metastasi epatiche e peritoneali.

### **Diagnosi di complicanze infettive**

Il bambino affetto da tumore può andare incontro a gravi infezioni da patogeni opportunisti a causa della immunodeficienza determinata sia dal tumore che dal trattamento chemioterapico. In questi casi, l'approccio non invasivo è utile, perché consente la diagnosi etiologica, per esempio di un ascesso epatico o di un'infezione polmonare (p.es. Aspergillosi), attraverso un prelievo biotico.

### **Trattamento**

Negli ultimi anni sono apparsi in letteratura con sempre maggiore frequenza studi che incoraggiano l'impiego della chirurgia non invasiva nell'exeresi di tumori solidi in età pediatrica. Tutti gli Autori concordano nell'affermare che la chirurgia non invasiva possa essere utilizzata con sicurezza nella resezione di masse addominali o mediastiniche da parte di chirurghi con ottima esperienza in chirurgia non invasiva ed in casi selezionati di neoplasia capsulata senza interessamento di strutture vitali (grossi vasi).

Iwanaka e coll. riportano 4 casi di exeresi laparoscopica in pazienti con Neuroblastoma surrenalico in stadio INSS 1 o 2, con una significativa più precoce ripresa dell'alimentazione e riduzione dell'ospedalizzazione.

Mirailié et al. riportano 6 casi di adrenalectomia laparoscopica per ganglioneuroma, neuroblastoma, feocromocitoma, paraganglioma.

### **Strumentario e tecnica**

Lo strumentario necessario non è particolarmente sofisticato e consiste in:

- alcuni trocar di diametro variabile da 3mm a 12mm in rapporto all'età del paziente ed al tipo di procedura da eseguire
- un'ottica a 0°
- pinze atraumatiche per la manipolazione dei tessuti
- forbici
- pinze per la coagulazione bipolare
- sistema di lavaggio e aspirazione
- specifici sacchetti per l'estrazione di frammenti biotici e/o di organi asportati.

La tecnica della chirurgia endoscopica in campo oncologico non differisce da quella utilizzata per altri interventi e prevede l'impiego dell'anestesia generale.

Per la laparoscopia il paziente viene in genere posto in posizione supina, anche se è opportuno potere posizionare il letto operatorio in Trendelenberg, in anti-Trendelenberg o ruotarlo lateralmente per migliorare l'accesso al campo operatorio. Viene posizionato un sondino naso-gastrico ed un catetere vescicale.

Il pneumoperitoneo viene creato utilizzando la tecnica "open", introducendo il primo trocar a punta smussa, attraverso cui viene posizionata l'ottica, dopo avere praticato una piccola incisione trans-ombelicale. E' così possibile posizionare sotto visione gli altri trocar che vengono utilizzati per gli strumenti chirurgici.

Per la toracosopia, il paziente viene posto in posizione supina o in decubito laterale. Un adeguato spazio all'interno della cavità toracica può essere ottenuto sia con la ventilazione selettiva di un polmone, sia con l'insufflazione di modeste quantità di CO<sub>2</sub> a bassa pressione (4 mmHg).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Steinbrecher HA, Najmaldin AS: Endoscopic surgery in pediatric oncology. In: Bax NMA, Georgeson KE, Najmaldin A, Valla JS: Endoscopic surgery in children. Springer Ed., pagg.465-474, 1999
- 2) Waldhausen JHT, Tapper D, Sawin RS: Minimally invasive surgery and clinical decision-making for pediatric malignancy. Surg Endosc, 14, 250-253, 2000
- 3) Mirallié E, Leclair MD, de Lagausie P, Weil D, Plattner V, Duverne C, DeWint A, Podevin G, Héléoury Y: Laparoscopic adrenalectomy in children. Surg Endosc, 15, 156-160, 2001
- 4) Iwanaka T, Arai M, Ito M, Kawashima H, Yamamoto K, Hanada R, Imaizumi S: Surgical treatment for abdominal neuroblastoma in the laparoscopic era. Surg Endosc 15, 751-754, 2001
- 5) Holcomb III GW, Tomita SS, Haase GM, Dillon PW, Newman KD, Applebaun H, Wiener ES: Minimally invasive surgery in children with cancer. Cancer 76, 121-127, 1995
- 6) McGahren ED: Use of thoracoscopy for treatment of mediastinal masses in children. Pediatr Endosurg Innov Techn 5, 127133, 2001
- 7) Rescorla FJ, West KW, Gingalewski CA, Engum SA, Scherer III LR, Grosfeld JL: Efficacy of primary and secondary video-assisted thoracic surgery in children. J Ped Surg 35, 134-138, 2000
- 8) Moffat GS, Walton JM, Fitzgerald PG: Thoracoscopy for diagnosis and excision of mediastinal masses in children. Pediatr Endosurg Innov Techn 6, 177-180, 2002
- 9) Holcomb III GW: Indications for minimally invasive surgery in pediatric oncology. Pediatr Endosurg Innov Techn 5, 299-303, 2001

## IL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO IN ETA' PEDIATRICA

Nell'approccio multidisciplinare al bambino oncologico un ruolo importante compete agli specialisti nel trattamento del dolore, sintoma che spesso rende ancora più gravoso l'iter dei piccoli pazienti.

Il trattamento del dolore va comunque inteso nell'ambito di una adeguata assistenza umana, psicologica e farmacologica da parte di un gruppo capace di gestire la terapia cosiddetta di supporto; a prescindere dai provvedimenti terapeutici volti ad ovviare alle sindromi carenziali, immunodepressive ed a quelle che richiedono un ottimale recupero ematologico, il problema "dolore" va inquadrato in un contesto di sensazioni propriocettive, di malessere generale e di senso di estraneità, a volte presente, nei confronti dell'ambiente circostante.

Il senso del trattamento del dolore oncologico trova finalità nell'ambito ospedaliero ma anche, purtroppo nei casi terminali, in quello domiciliare. Quando lo stato clinico è in deterioramento il luogo ideale per assicurare la migliore qualità possibile di una vita, in fase terminale, è la propria famiglia.

Lo scopo principale delle terapie palliative è quello di fornire ai pazienti ed alle loro famiglie terapie globali, nel rispetto della dignità della persona, con un controllo dei sintomi della malattia, di cui il dolore è il segno, il più delle volte, predominante.

Il controllo del dolore oncologico deve avere una priorità assoluta nel trattamento: *il bambino che soffre domanda ed aspetta aiuto*. Non sarà sufficiente essere presente e "prendergli una mano" o raccontargli una storia, senza prendere in considerazione il suo dolore e trattarlo in maniera compiuta.

Il bambino, avviato ad una prematura conclusione della sua esistenza, non deve sentire dolore: la condotta terapeutica sarà quella di una analgesia massimale, ragionevolmente condotta, senza la necessità di ricorrere a dosaggi eccessivi di farmaci analgesici o di altri, secondo i criteri di una "terapia proporzionata".

La percezione del dolore, come sensazione spiacevole, è presente sin dalla nascita e recenti studi hanno provato come la soglia del dolore cresca con l'età e che inoltre già il feto sia in grado di produrre, al fine di mediare le sensazioni dolorose, le endorfine e le enkefaline.

Le vie nocicettive sono quindi sviluppate già nel neonato, anche pretermine, che, pare sia in grado di rispondere a stimoli dolorosi con vere proprie attività metaboliche, funzionali e del comportamento, la cosiddetta "Sindrome da Stress".

Rimane da valutare il sintomo "dolore": le metodiche attuali più valide sono quelle risultanti da un insieme di valutazioni che sono cognitive, comportamentali fisiologiche e funzionali, legate cioè alla parametrizzazione di segni soggettivi ed oggettivi. Sono state proposte varie "schede" di valutazione che il più delle volte rimane comunque legata alla esperienza personale. Il dolore oncologico è quasi sempre condizionato dalla invasione tumorale di organi vari ed è quindi dipendente dalla sede invasa.

La maggior parte degli Autori ritiene che il dolore oncologico non debba essere trattato al suo insorgere ma prevenuto al fine di evitare la cosiddetta "memoria del dolore", causa di ingravescenza del sintomo, di allarme e di stato di allerta: quindi le basi di una corretta terapia del dolore si fondono su una copertura continua, dosaggio adeguato, prevenzione degli effetti collaterali, con dosi e finestre terapeutiche non standardizzate ma personalizzate. Le scelte dei dosaggi, in età pediatrica o nel lattante, devono tener conto della maggiore quota libera in circolo, a causa del diminuito tasso di proteine plasmatiche ed a una emivita maggiore per i ridotti processi di ossidazione e di glicuronoconiugazione.

### **Farmaci Analgesici Non Oppiacei – FANS**

Sono farmaci che non inducono fenomeni di tolleranza, sedazione o dipendenza ed in qualità di inibitori delle prostaglandine presentano uguali effetti collaterali, quali gastropatie, gastrite emorragica, insufficienza renale ed epatica e nefrite interstiziale, che richiedono l'opportuno monitoraggio di laboratorio. Questi farmaci trovano indicazione nei casi di dolore anche osseo e/o da metastasi, sia in fase acuta che cronica.

In età pediatrica la preferenza va posta al Paracetamolo più che all'acido Acetilsalicilico, responsabile a volte della sindrome di Reye, anche in associazione con gli oppiacei, secondo il classico schema "a scalini", proposto dall' O.M.S .

### **Farmaci Analgesici Oppiacei**

I casi non responsivi ai Fans possono essere trattati con questi farmaci che, in età pediatrica, devono essere somministrati secondo regole ben precise:

- tassi plasmatici costanti di principio attivo;
- valutazione accurata dei dosaggi in epoca neonatale e nei primi mesi di vita, a causa della facile depressione respiratoria da sovradosaggio, pur se sono rari i fenomeni di dipendenza;
- controllo degli effetti collaterali, quali vomito, nausea e ritenzione urinaria.

L'utilizzazione dei vari farmaci deve tener conto della via di somministrazione e delle differenze della farmacocinetica in rapporto alla età.

I neonati possono essere trattati con dosi di Morfina pari a 50 mcg/kg per infusione venosa come bolo iniziale e successivamente con una infusione continua di 10-15 mcg/kg/ora, mentre i lattanti oltre il 6° mese di vita non risentono di dosi maggiori, essendo meno predisposti, anche degli adulti stessi, alle crisi di depressione respiratoria.

A prescindere dalla via intramuscolare, abbastanza dolorosa, la via preferita sembra essere quella endovenosa, intermittente per il Metadone che ha una emivita di 18 ore e continua con micropompa per gli altri farmaci, al fine di ottenere livelli plasmatici costanti.

La via orale e quella sottocutanea non trovano molte indicazioni in età pediatrica, pur se una recente preparazione di Morfina solfato in forma di discoidi a cessione controllata potrebbe trovare impiego in pazienti tra i 5 ed i 12 anni, a dosi iniziali di 0,2-0,8 mg/kg.

In età infantile l'introduzione di oppiacei per via epidurale o sub-aracnoidea, anche senza sistemi impiantabili, trova scarse indicazioni a causa delle possibili e temibile complicanze infettive.



## I TUMORI SOLIDI

Le neoplasie solide rappresentano meno del 45-55% dell'atteso annuo oncologico in età pediatrica.

Dopo le forme a carico del S.N.C. che non sono di pertinenza del Chirurgo Pediatra, i Linfomi sono le forme più frequenti, anche se a caratterizzazione sistemica e quindi più di pertinenza chemioterapica, seguiti dal Neuroblastoma, dal Nefroblastoma, dai Sarcomi Rabdo, da quelli delle Ossa, che, pur con diversi picchi di incidenza per età, sono le forme più riscontrate in epoca pre e scolare.

Le altre neoplasie come i Sarcomi Non Rabdo, i Tumori Germinali, gli Epatomi hanno una incidenza che non supera il 2-4%, ma sono oggi raggruppati in Protocolli di Studio nazionali ed internazionali, che consentono da un lato un approccio uniforme e dall'altro di raccogliere i necessari dati epidemiologici e di confrontare i risultati ottenuti dai vari Centri.

Nel gruppo delle neoplasie solide rimangono inoltre da considerare quelle forme, ad incidenza inferiore al 2%, che, appunto per questa loro caratteristica epidemiologica, sono definite RARE e che non sono raggruppate in Protocolli di Studio.

Il gruppo di Studio Chirurgico della Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP) ha iniziato nel 1993 uno Studio Retrospettivo Multicentrico sulle neoplasie rare, decidendo di raggruppare sotto questa definizione tutte le forme rare di per sé ad ogni età (carcinoidi, carcinomi surrenalici, per es.) e quelle rare nel bambino (carcinomi tiroidei, pancreatici, tumori polmonari, etc.) che non hanno in pediatria un approccio ed un trattamento univoci.

*La ricerca ha permesso di raccogliere 170 casi osservati in diversi Centri italiani in un periodo di 10 anni.*

Per quanto attiene al trattamento delle neoplasie solide del bambino è importante ricordare le peculiarità biologiche precedentemente trattate e tenerne debito conto nella valutazione dei provvedimenti terapeutici da adottare.

## IL NEUROBLASTOMA

Il neuroblastoma (NB) è il tumore solido extracranico più diffuso in età pediatrica, con una incidenza che varia tra il 7.7 ed il 10 %, espressa in Italia da 1 caso ogni 7000 piccoli pazienti e si caratterizza inoltre per la prognosi piuttosto severa rispetto alle altre neoplasie del bambino: circa 110 nuovi casi vengono segnalati ogni anno al Registro della Associazione di Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP).

Questa neoplasia riveste enorme interesse, oltre che per la elevata incidenza anche per la estrema variabilità dei quadri clinici, espressione della eterogeneità dei quadri istologici.

Il Neuroblastoma riconosce la sua origine nelle primitive cellule della cresta neurale che, intorno alla 7° settimana di gestazione, migrano a colonizzare la midollare del surrene ed i gangli della catena simpatica: già alla 17° settimana sono evidenziabili alla microscopia come aggregati di cellule neuroblastiche, espressione del normale sviluppo del surrene fetale; sotto l'influenza degli ormoni corticosteroidi le primitive cellule crestali modificano il loro corredo enzimatico che da colinergico diviene adrenergico, acquisendo caratteristiche neuroendocrine in aggiunta a quelle propriamente neurali.

Il Neuroblastoma è infatti definito il prototipo di neoplasia a doppio fenotipo neurale/neuroendocrino e l'acquisizione del fenotipo neuroendocrino è testimoniata dalla sintesi delle *cromogranine*, glicoproteine necessarie per il deposito delle amine biologiche contenute nei granuli di secrezione e corilasciate con le stesse nel circolo sanguigno.

I recenti studi embriologici, unitamente alle ultime valutazioni sulla biologia e sulla genetica, hanno consentito una migliore comprensione della oncogenesi e della stessa biologia del tumore.

Una ipotesi embriogenetica, proposta da Knudson e che è valida per tutte le neoplasie pediatriche, cerca di spiegare la presenza di forme presumibilmente "ereditarie", stimate intorno al 23%, e di forme non ereditarie: le prime, frequentemente bilaterali, a localizzazione multipla e/o sequenziale e diagnosticate più precocemente, presenterebbero una prima mutazione genetica pre-zigotica direttamente sulla cellula germinale ed una seconda sulla cellula del tessuto bersaglio (c. somatica), mentre le forme non ereditarie sarebbero caratterizzate da due mutazioni post-zigotiche in una singola cellula somatica.

Dal punto di vista biologico, al pari dei neuroni primitivi, le cellule neuroblastomatose mancano o presentano una bassa espressione di Antigeni di Istocompatibilità *HLA* di classe I e II e di Beta-2-microglobulina (*B-M*): quindi una maggiore o minore espressione di questi antigeni si raffronta ad una prognosi migliore o peggiore rispettivamente (cellule mature vs cellule immature).

Le anomalie citogenetiche più frequentemente riscontrabili riguardano la delezione del braccio corto del cromosoma 1 (70 % dei pz. in cui è stato analizzato il cariotipo), con perdita della eterozigosità dell'allele deleto; più raramente è presente una delezione nel braccio lungo del cromosoma 14.

La presenza inoltre di regioni a colorazione omogenea (*HSR*) e di materiale cromatinico extracromosomico (*Doppi Minuti-DM*) sarebbe espressione di amplificazione genica in una regione individuabile nella porzione distale del braccio corto del cromosoma 2 che contiene il ProtoOncogene *N-myc*. L'*N-myc* rappresenta uno dei tre membri della famiglia di protooncogeni nucleari destinati alla codificazione per la sintesi di una fosfoproteina nucleare che possiede siti di legame con il DNA e che ha quindi funzioni di regolazione trascrizionale. La correlazione di questi eventi genetici sembra avvalorare l'ipotesi che la delezione del braccio corto del cromosoma 1 comporterebbe la perdita di un Anti-Oncogene, cioè di un gene con funzioni regolatrici sul Proto-Oncogene e quindi di controllo sulla insorgenza di neoplasia: tutto questo determinerebbe il persistere della amplificazione del Proto-oncogene *N-myc*, prima causa della crescita neoplastica. Non a caso infatti la amplificazione del *N-myc* è stata osservata nel 30 % dei casi e correlata significativamente ad una scarsa risposta alla terapia ed ad una rapida progressione della malattia .

Le considerazioni biologiche si completano, anche ai fini predittivi prognostici, con l'analisi del contenuto in DNA che si differenzia del tutto da quella per altre neoplasie maligne, caratterizzabili in rapporto al grado di aneuploidia: i Neuroblastomi con un contenuto in DNA circa tre volte la norma (forme triploidi) sono caratterizzati da una prognosi migliore e da una migliore risposta alla terapia rispetto alle forme con contenuto diploide o ipo/iper tetraploide.

Per l'anatomo patologo il Neuroblastoma è una neoplasia a piccole cellule rotonde blu, caratteristica istologica che condivide con il Sarcoma di Ewing, il Linfoma non Hodgkin, i Tumori Neuroectodermici Periferici (PNET) e con i Sarcomi delle parti molli.

La diagnosi istologica differenziale con queste neoplasie prescinde dalle normali colorazioni ematosilina-eosina e dalla microscopia ottica e richiede l'ausilio della immunocitochimica e della microscopia elettronica.

La già accennata diversità istopatologica consente di distinguere tre differenti modelli a graduale stadio maturativo: il Neuroblastoma, il Ganglioneuroblastoma ed il Ganglioneuroma, espressioni diverse di diversi momenti "oncologici" durante il normale processo differenziativo -maturativo delle cellule neuroectodermali.

- Il *tipico NB* é provvisto di una capsula assai regolare e discontinua con forma plurilobata. L'aspetto istologico é caratterizzato dalla presenza di piccole cellule rotonde, uniformi con un nucleo denso, ipercromatico e con scarso citoplasma; la presenza di un neuropilo (stretta apposizione dei prolungamenti neuronali, gliali e vascolari) é patognomonica delle forme più indifferenziate. Nel 15-50 % dei casi é possibile visualizzare le Pseudorosette di Homer-Wright, costituite da neuroblasti disposti concentricamente a prolungamenti neuronali.

- Il *Ganglioneuroma (gNR)* é la forma benigna, composta essenzialmente da cellule gangliari mature e da cellule di Schwann.

- Il *Ganglioneuroblastoma (gNB)* é caratterizzato da una serie di quadri istologici intermedi, nei quali le cellule neuroblastiche si associano ad elementi cellulari ben differenziati, cellule ganglionari mature e cellule di Schwann.

La diagnosi differenziale, con le altre neoplasie a piccole cellule rotonde blu si avvale in laboratorio dell'uso degli anticorpi monoclonali capaci di riconoscere i neurofilamenti, la sinaptofisina e la enolasi neuronospecifica, componenti cellulari presenti nelle cellule neuroblastiche e della evidenza alla microscopia elettronica dei granuli neurosecretori confinati al citoplasma, dei microfilamenti e di file di microtubuli all'interno del neuropilo (tab 1).

	Neurofilamenti	Cromogranina	Sinaptofisina	HLA-1	Vimentina
S.di Ewing	-	-	-	+	+
NB metastatico	+	+	-	-	+
PNET	+	-	+	+	+
RM Sarcoma	-	-	-	+	+

Riassumendo i fattori biogenetici predittivi sono espressi in Tabella in correlazione all'età del paziente e allo stadio della malattia.

	Favorevole	Sfavorevole
<b>Età'</b>	< 2 anni	> 2 anni
<b>Stadio</b>	I - II – Ivs	III – IV
<b>B-2M</b>	++/+	+/-
<b>N-myc</b>	< 3 copie	> 3 copie
<b>Citogenetica</b>		1p- ; HSR ; DM
<b>DNA Index</b>	Triploidi	diploidi; ipo/ipero tetraploidi

## **Clinica**

Dal punto di vista clinico il NB presenta caratteristiche del tutto peculiari quali:

- il diverso comportamento a seconda dell'età alla diagnosi, inferiore o superiore all'anno;
- l'elevata frequenza di metastasi (più del 50%) al momento della prima osservazione;
- la capacità di regredire spontaneamente;
- lo scarso impatto sulla prognosi da parte della moderna terapia multidisciplinare, a differenza di altre neoplasie pediatriche.

L'età media dei pazienti alla diagnosi è di 18- 22 mesi: il 79 % delle neoplasie viene diagnosticato prima dei quattro anni ed il 36% prima di un anno.

Il già ricordato iter embriologico delle cellule neuroectodermali spiega come il NB possa avere origine lungo il decorso della catena simpatica cervicale, toracica, addominale, pelvica e in sede surrenalica: tali localizzazioni sono in rapporto alla prevalenza o meno del sistema nervoso simpatico e all'età del paziente, sì da poter affermare che tanto più grande è il paziente tanto più probabile sarà la localizzazione addominale, al contrario per la sede cervicale e per quella toracica, più frequente nei pazienti al di sotto dell'anno di vita. Al momento della diagnosi la neoplasia può essere localizzata, diffusa ai linfonodi regionali o disseminata; il 35 % dei pazienti con malattia apparentemente localizzata ha metastasi linfonodali, che possono seguire la via linfatica e quella ematica, preferenziale quest'ultima per le lesioni al midollo osseo, fegato, cute, polmone e parenchima cerebrale.

L'esordio clinico alla diagnosi è abbastanza vario, con i segni da occupazione di spazio per la presenza di una massa localizzata, spesso peraltro asintomatica, intraaddominale o più raramente toracica, spesso scoperta incidentalmente.

In rapporto al fatto che in oltre metà dei casi la malattia è disseminata alla diagnosi, in associazione ai segni da massa si possono rinvenire, a volte in maniera prevalente, quelli da infiltrazione degli organi più comunemente interessati dal processo metastatico oppure di sintomi aspecifici, di difficile interpretazione quali pallore, astenia, perdita dell'appetito, cambiamento di umore, riduzione della motilità etc.

Meno frequenti negli ultimi anni, grazie ad una più precoce diagnosi, la presenza di esoftalmo ed ecchimosi palpebrali, mentre le moderne metodiche diagnostiche per imaging (TAC e/o RMN) consentono oggi di individuare e caratterizzare le lesioni metastatiche delle ossa craniche, scongiurando errate diagnosi di neoplasia cerebrale primitiva ed eventuali inutili interventi neurochirurgici.

Da ricordare infine altri aspetti clinici, che pur se meno frequenti sono espressione di progressione neoplastica:

- *Compressione midollare*, determinata dall'aggressione del canale midollare attraverso i forami intervertebrali, con compressione della dura madre e del midollo; tale evenienza è documentabile (RMN) anche nel 20-30 % dei casi, pur se soltanto nel 10% dei pz. sia presente il quadro clinico con dolore e rigidità del rachide, turbe motorie, sfinteriali e della sensibilità, che peraltro non sono di facile interpretazione specialmente nei pazienti più piccoli, con un ritardo diagnostico causa spesso di esiti permanenti.

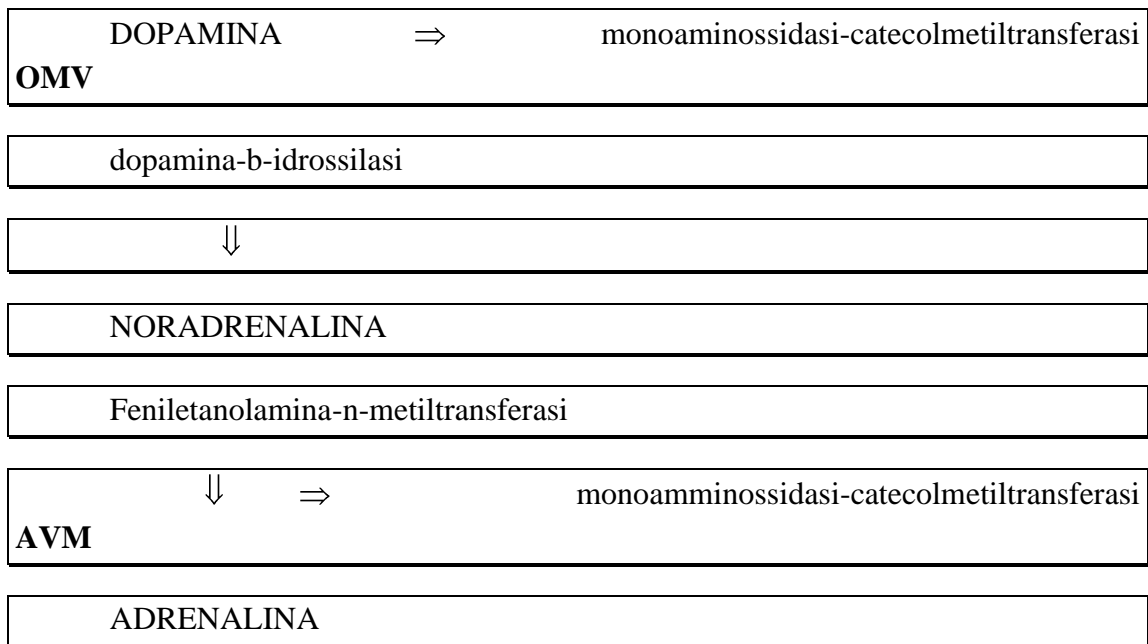
- *Encefalopatia mioclonica* è presente nel 2% dei casi con atassia, mioclonie e strani movimenti dei bulbi oculari ("occhi danzanti"), verosimilmente da uno stato autoimmunitario causato dal tumore ed a carico del cervelletto e del sistema reticolare. La regressione neoplastica determina in genere quella del quadro neurologico.

- *Diarrea acquosa* è presente in un numero limitato dei casi ( 1%) ed è causata dalla produzione da parte della neoplasia di un ormone attivo sulla vascolarizzazione intestinale, il VIP ( Vaso-Intestinal Peptide).

## **Diagnosi**

L'evidenza clinica e/o ecografica di massa associata o meno al quadro clinico già descritto, devono indurre all'espletamento di una serie di indagini di laboratorio e strumentali al fine di definire al meglio la sede, le dimensioni, la estensione agli organi vicini e se possibile la natura della tumefazione.

Il dosaggio dei Markers neoplastici, ha assunto oramai una notevole importanza nell'iter diagnostico. Il riscontro di elevati livelli urinari di Acido Vanilmandelico (AVM) e/o di Acido Omovanilico (OMV) assume rilievo nella diagnostica del NB e può essere predittivo per la prognosi: le cellule neoplastiche sono carenti in Feniletanolamina- N- transferasi e talvolta in B-idrossilasi, enzimi di norma presenti nelle cellule della midollare del surrene e responsabili della trasformazione della Dopamina in Noradrenalina e di questa ultima in Adrenalina.



I NB diploidi, che, come già espresso, sono più primitivi dal punto di vista biochimico, hanno più alti livelli di OMV e di dopamina rispetto alle forme più differenziate, che hanno un corredo triploide e secernono più noradrenalina e AVM; infatti più indifferenziato è il NB, minore è l'attività enzimatica dopamino B idrossilasi, minore sarà il rapporto AVM/OMV: questo tipo di rapporto è predittivo di un comportamento clinico più sfavorevole. Per essere considerati patologici i valori di AVM e OVM devono superare di almeno 2,5 DS il valore medio/mg di creatinina secondo i conosciuti parametri per fascia di età. Il dosaggio della dopamina, marcatore più sensibile dei primi due, è indicato nelle forme indifferenziate.

In conclusione è importante sottolineare come tanto più differenziato è un NB tanto più alto è il rapporto AVM/OMV, mentre per le forme indifferenziate trova riscontro anche il dosaggio della dopamina.

Altro marker che di recente ha trovato sempre maggiore impiego nella diagnostica del NB è la Latticodeidrogenasi (LDH), enzima che catalizza reversibilmente l'ossidazione dell'acido Lattico e del Piruvico e che è presente di norma nel miocardio, nel rene, nel fegato, nel muscolo e nei globuli rossi. La LDH è costituita da 5 isoenzimi: ogni frazione è un tetramero con base di due subunità (1a e 1b). Il sovradosaggio delle frazioni LDH-2 e LDH-3 è riferibile alla presenza di NB nonché di altre neoplasie quali le Leucemie, il Sarcoma di Ewing, il Rbdomiosarcoma.

La valutazione della Enolasi Neurone specifica (NSE), proteina solubile presente nel citoplasma con struttura dimera con tre subunità (a,b,g) e con funzioni catalizzatrici sulla trasformazione dell'acido fosfoglicerico in fosfoenolpiruvico, trova indicazione nella diagnosi ed assume valore predittivo nella prognosi: come già riferito più elevati livelli di NSE prospetterebbero una peggiore prognosi, specialmente per pazienti. al disotto dei due anni di vita.

Un corretto inquadramento diagnostico deve prevedere nel successivo iter una corretta stadiazione, cioè la corretta valutazione della estensione, non soltanto locoregionale, della malattia.

Le moderne metodiche di imaging consentono, come già detto, di ottenere i migliori dati su sede, natura, estensione e rapporti con organi vicini di una massa, consentendone di definire al meglio tutti i dettagli anatomici:

- l' Ecografia è l'esame che consente il primo "contatto" con la neoplasia, caratterizzandola per la struttura solida, ecogenica e ad aspetto omogeneo.

- la Tomografia assiale computerizzata (TAC), permette di definire meglio la sede del tumore, la natura e le dimensioni, unitamente ai rapporti con gli organi vicini e con l'introduzione di mezzo di contrasto (m.d.c) di visualizzare un intenso enhancement, periferico ad un contesto a densità omogenea con aree di tipo necrotico-colliquativo.

- la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) rappresenta il meglio della diagnostica per imaging, capace di evidenziare le caratteristiche del tumore ed i suoi rapporti nonché l'eventuale infiltrazione midollare: in linea di massima la massa presenta una spessa parete periferica, ipointensa alle immagini in T-1 e notevolmente

iperintensa dopo mezzo di contesto mentre nel contesto della massa è presente una notevole disomogeneità di segnale con aree iperintense in T-1 e T-2, riferibili a stravasi emorragici oppure zone ipointense in T-1 ed iperintense in T-2 da fenomeni necrotici.

- la Scintigrafia con MetossiIodioBenzilGuanidina (MIBG) permette di valutare l'interessamento dello scheletro e delle parti molli: la sostanza è captata dalle cellule produttrici di catecolamine e la metodica consente non solo di valutare l'estensione della malattia ma altresì assume valore durante il follow up, al fine di escludere presenza neoplastica. Oggi tale metodica comincia ad avere inoltre anche un ruolo terapeutico, constatata la possibilità di un trattamento di residui neoplastici con somministrazione di MIBG a dosi superiori a quelle diagnostiche. La possibilità di falsi negativi (il 5-10 % dei casi non mostra captazione MIBG) prevede l'uso della scintigrafia con Tecnezio 99 (Tc 99).

La diagnosi di NB comunque, a prescindere delle valutazioni da imaging e come richiesto dai gruppi di studio internazionali, deve essere posta su base istologica (Biopsia Chirurgica o su Agoaspirato) o, in alternativa, sulla presenza di tipici aggregati tumorali disposti a pseudorosette su prelievo da midollo osseo, associata ad aumento dei livelli di AVM, OMV o di dopamina nelle urine o nel plasma.

### **Stadiazione**

Il trattamento del NB si basa essenzialmente sulla valutazione della estensione della malattia. La prima stadiazione proposta è stata quella di Evans e D'Angio basata su criteri clinico-chirurgici, seguita da altre proposte quali quelle dell' International Neuroblastoma Staging Sistem ( INSS ) che si differenzia dalla prima soltanto per la malattia non disseminata, per la quale l'INSS utilizza criteri chirurgico-patologici non molto diversi da quelli utilizzati dal Gruppo Cooperativo Neuroblastoma dell'AIEOP. Per quanto riguarda lo studio della estensione della Neoplasia l'INSS stabilisce i criteri di valutazione del tumore ed, in particolare, la necessità di valutare le dimensioni stesse non solo con due diametri ma con le tre misure spaziali, di studiare l' infiltrazione midollare e il ruolo delle metodiche scintigrafiche per la ricerca dei focolai tumorali scheletrici (vedi tabella).

L' AIEOP sostanzialmente ed in maniera molto pratica suddivide in 3 quadri clinici le possibilità di esordio della malattia:

1. tumore limitato alla struttura di origine, sottoponibile ad exeresi radicale;
2. tumore non operabile per interessamento di organi o strutture vitali, senza lesioni a distanza;
3. malattia disseminata.

Il ruolo della chirurgia nel trattamento del NB, come di altre neoplasie dell'infanzia, ha assunto negli ultimi anni un ruolo non più preminente nel sempre più frequente approccio multidisciplinare.

Trascurando in questa sede di discutere i dettagli di tecnica chirurgica e dei problemi connessi anche alla diffusione neoplastica (laminectomia nelle forme ad estensione midollare, risparmio o meno del rene nelle forme surrenaliche con interessamento del rene ma non dell'ilo vascolare, terapia delle lesioni a distanza, etc.) e ricordando come il ruolo della chirurgia sia articolato con le fasi chemioterapiche (chirurgia A iniziale, chirurgia B differita, etc.), è opportuno prendere in considerazione l'approccio globale al tumore.

La chirurgia quindi nel trattamento del NB si presenta con un ruolo diverso in rapporto alla estensione della malattia, con risvolti ora diagnostici, ora prognostici ed infine terapeutici.

Le possibili soluzioni previste dal Gruppo Nazionale responsabile delle direttive chirurgiche del Protocollo Italiano sono le seguenti:

- a) *exeresi radicale* della massa o exeresi con residui minimi.
- b) *exeresi non radicale con residui minori del 50%* dell'iniziale volume della massa o comunque con residui macroscopici evidenti.
- c) *biopsia e residui maggiori del 50%* del volume della massa, espletata in linea di massima a scopi diagnostici, con incisione modesta e senza altra valutazione ispettiva della estensione della neoplasia.

La chirurgia assume allora, non soltanto la funzione di asportare in maniera più radicale possibile il tumore ma anche quella di fornire materiale per un migliore studio della biologia neoplastica e per una corretta stadiazione della malattia. L'exeresi radicale quando possibile, l'ispezione minuziosa del letto tumorale e dei linfonodi regionali con eventuali biopsie anche multiple, il posizionamento di un catetere venoso centrale utilizzabile per le terapie del caso, rappresentano i momenti più significativi del ruolo della chirurgia, che almeno nell'approccio iniziale non prevede importanti sacrifici di organi.

Per quanto attiene l'esplorazione dei linfonodi viene raccomandata l'ispezione della catena giugulare per le localizzazioni laterocervicali, di quella mediastinica per la sede toracica e per le forme addominali la valutazione della zona sottodiaframmatica, aortica ed iliaco-mesenterica.

Stadio 1	Neoplasia asportata in modo macroscopicamente radicale senza rottura accidentale - LN regionali negativi
Stadio 2 StR	
<i>Stadio 2 a</i>	Asportazione della neoplasia con residui macroscopici minimi (volume <2ml)
<i>Stadio 2 bI</i>	Tumore asportato in toto o con residui < 2ml, ma con LN infiltrati, in casi di età < 1 anno
<i>Stadio 2 cI</i>	Tumore asportato in toto o con residuo > 2ml, con estensione tumorale ai forami intervertebrali, senza segni clinici di compressione midollare
<i>Stadio 2 cII</i>	Come <b>Stadio 2 cI</b> , ma con segni clinici di compressione midollare
<i>Stadio 2 dI</i>	Tumore asportato in toto o con residui < 2ml, ma con rottura accidentale pre o intra-operatoria, in casi di età < 1 a
Stadio 2 AR	
<i>Stadio 2 bII</i>	Tumore asportato in toto o con residui < 2ml, ma con LN infiltrati, in casi di età ≥ 1 anno
<i>Stadio 2 dII</i>	Tumore asportato in toto o con residui < 2ml, ma con rottura accidentale pre- o intra-operatoria, in casi di età ≥ 1 anno
<u>Stadio 3 StR</u>	Neoplasia <b>extra-addominale</b> inoperabile, oppure operata con residuo > 2ml. Neoplasia di qualunque sede, inoperabile, oppure operata con residuo > 2ml, in casi di età < 1 anno
<u>Stadio 3 AR</u>	Neoplasia <b>addominale</b> in operabile, oppure operata con residuo > 2ml, in casi di età ≥ 1 anno
<u>Stadio 4 StR</u>	Neoplasia disseminata, esclusi Stadio IV-s, in casi di età tra 0-5 mesi
<u>Stadio 4 RI</u>	Neoplasia disseminata, in casi di età tra 6-11 mesi
<u>Stadio 4 AR</u>	Neoplasia disseminata, in casi di età tra 1-15 anni
<u>Stadio IV-S</u>	Neoplasia primitiva che non supera la linea mediana, con lesioni epatiche, cutanee o midollari (in qualunque combinazione), in pazienti di età compresa tra 0-11 mesi

### Stadiazione AIEOP

StR = Rischio standard; AR = alto rischio; RI = rischio intermedio.

Dopo quanto esposto é evidente come la tattica del trattamento del NB non possa prescindere dalla differente valutazione prognostica delle forme localizzate, sottoponibili o meno a terapia chirurgica, delle forme disseminate e del cosiddetto Stadio IV-s.

- **NB LOCALIZZATO OPERABILE:** Tale evenienza é presente nel 20% dei casi e sono possibili due esiti quali la exeresi radicale ( asportazione della massa e biopsie delle zone limitrofe negative) e la exeresi con residui minimi ( volume residuo < 2 ml) o con infiltrazione dei linfonodi regionali.

La prognosi, in questo gruppo di pazienti é di norma eccellente si da non richiedere, almeno per quelli di età inferiore all'anno e con parametri biologici negativi, nessun trattamento chemioterapico "precauzionale".

La recidiva é presente nel 10-15 % dei casi e l'esame delle casistiche fa ritenere che tra i fattori predisponenti siano da considerare la infiltrazione dei linfonodi e la rottura intraoperatoria del tumore, peraltro legata, a quanto sembra, alla biologia stessa della neoplasia (amplificazione dell'oncogene N-myc e forse delezione di anche piccole sedi del braccio corto del cromosoma 1).

Allo stato attuale soltanto i pazienti con queste caratteristiche prognostiche sfavorevoli vengono sottoposti a chemioterapia a dosi standard per sei mesi e dal 15° giorno dall'intervento con l'associazione di Vincristina (VCR), Adriamicina ( ADR) ed Endoxan (EX).

L'esame dei casi trattati secondo queste direttive ha mostrato una sopravvivenza complessiva del 93%, con il 96% per il gruppo 1, del 94% per il gruppo 2StR e dell' 87% per il gruppo 2AR.

- **NB LOCALIZZATO NON OPERABILE:** La localizzazione del NB in sede mediana, di grosse dimensioni e infiltrante e/o inglobante strutture vascolari o altri organi, come i grossi vasi addominali, pancreas e vie biliari extraepatiche oppure l'arco aortico, il nervo vago o il laringeo superiore per le localizzazioni addominali e toraciche rispettivamente, rappresenta il 25 % circa dei casi.

La chirurgia in questi casi ha un ruolo limitato alla biopsia per la conferma diagnostica e per l'espletamento di indagini biologiche ed immunoistochimiche e per il posizionamento di un catetere venoso centrale.

L'età inferiore all'anno e la sede non addominale della neoplasia caratterizzano questi pazienti a rischio standard e che necessitano di un trattamento chemioterapico riduttivo a dosi standard (6 cicli di VCR, EX, ADR) mentre per quelli a rischio elevato, con neoplasia addominale ed età maggiore di 1 anno, é previsto un trattamento con 4 cicli di chemioterapia ad alte dosi.

La rivalutazione clinico-strumentale dopo la chemioterapia consente o meno di avviare il paziente alla chirurgia, che non sarà seguita da altro trattamento nei casi di remissione completa mentre in quelli con residui macroscopici é previsto un trattamento chemioterapico di "consolidamento" o da quello radiometabolico con MIGB, almeno nelle forme con neoplasie captanti il radioisotopo.

Questo approccio pare influenzi significamente la sopravvivenza: i dati della letteratura e quelli in possesso del Gruppo Italiano Neuroblastoma indicano una buona percentuale di guarigione (40-60 %), più spiccata nei casi a localizzazione extra-addominale e nei pazienti di età inferiore ad 1 anno.

Per i soggetti a prognosi peggiore l'apporto alla chemioterapia ad alte dosi, di infusione di cellule staminali midollari sembra aver migliorato notevolmente il decorso di questi casi a localizzazione addominale e ad età maggiore di 1 anno.

- **NB DISSEMINATO:** A prescindere dall'apporto della chirurgia che, anche in questi pazienti (50-55 %) e secondo le direttive del protocollo italiano, ha, nelle fasi iniziali, un ruolo limitato alla biopsia sul tumore o su una lesione a distanza più facilmente aggredibile ed al posizionamento di un catetere venoso centrale, l'uso di chemioterapici ad alte dosi ha incrementato notevolmente sia la percentuale di pazienti re-



sponsivi e sottoponibile successivamente ad exeresi chirurgica, sia la durata mediana della sopravvivenza, pur se rimane altissima la percentuale di recidiva anche dopo i 5 anni.

Le speranze di un trattamento definitivamente radicale sono poste nella ricerca di laboratorio: le recenti scoperte sulla biologia del tumore e la constatazione che alcune delezioni cromosomiali, le amplificazioni geniche e le anomalie recettoriali per fattori di crescita nervosa sono presenti insieme a turbe proliferative e differenziative e quindi ad una prognosi peggiore, fanno apparire ipotizzabile in un futuro non più tanto remoto l'apporto della "Terapia genica", capace di modificare la natura della cellula neuroblastica e quindi la sua malignità.

**- NB STADIO IV-s:** Questa evenienza plurifocale (5-10 %), che interessa pazienti al di sotto dei 6 mesi di vita, é caratterizzata da lesioni al fegato, al midollo e alla cute, anche in assenza della lesione primitiva a sede tipica (spesso sono risultate negative delle laparotomie esplorative).

Questa forma rappresenta un fenomeno che in oncologia pediatrica é unico: é possibile, anche dopo un' iniziale fase di progressione, la regressione spontanea, riferibile, secondo alcuni Autori, ad un processo proliferativo da mutazioni genetiche ad effetto limitato nel tempo.

Rimane ancora oggi controversa l'utilità o meno della exeresi della neoplasia primitiva, non essendo significative le differenze statistiche della sopravvivenza tra pazienti sottoposti o meno ad intervento chirurgico sul tumore primitivo.

In conclusione nel Neuroblastoma localizzato (Gruppo 1 e 2) la chirurgia assume un ruolo preminente nel trattamento, il cui esito é condizionato dalla presenza di linfonodi regionali positivi e dalla rottura della massa, specialmente in bambini al di sopra dell'anno di vita.

La terapia combinata (chemio e chirurgia) é la modalità terapeutica migliore per le forme localizzate ma non operabili alla diagnosi (Gruppo 3).

Le condizioni del paziente, la eradicabilità o meno della massa e la risposta ottenuta alla chemioterapia sono indicativi per l'approccio chirurgico, i cui tempi e le cui modalità non possono essere standardizzate per i pazienti con malattia disseminata (Gruppo 4).

Rimane controverso il ruolo della chirurgia, inteso nel senso della exeresi della massa primitiva, per i pazienti con malattia disseminata e al di sotto dei 6 mesi di vita (Gruppo IVs), le cui curve di sopravvivenza non sembrano essere modificate dalla exeresi del tumore primitivo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bertani-Dziedzic L., Dziedzic S.W.: Catecholamine metabolism in neuroblastoma. In: Neuroblastoma: Tumor Biology and Therapy. Pochedly Ed., Boca Raton, FL, CRC, 69, 1990.
2. Borrello M.G., Bongarzone I., Pierotti M.A. et al.: Trk and ret proto-oncogene expression in non-advanced stages. Int. J. Cancer, 54, 540, 1993.
3. Brodeur G.M.: Molecular biology and genetics of human neuroblastoma. In: Neuroblastoma: Tumor Biology and Therapy. Pochedly Ed. Boca Raton, FL, CRC, 31, 1990.
4. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F. et al.: Revision of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. J. Clin. Oncol., 11, 1466, 1993.
5. Caron H. : Allelic Loss of Chromosome 1 and Additional Chromosome 17 Material Are Both Unfavourable Prognostic Markers in Neuroblastoma. Ped. Med. Onc., 24, 215, 1995.
6. Castel V., Badal M.D., Bezanilla J.L., Mulet J.: Treatment of Stage III Neuroblastoma With Emphasis on Intensive Induction Chemotherapy: A report From the Neuroblastoma Group of the Spanish Society of Pediatric Oncology. Med. Ped. Onc., 24 29, 1995.
7. Cavazzana A, et Al. : Aspetti biologici del Neuroblastoma. Atti "50th Course: Surgical Paediatric Pathology Recent Trends on Diagnosis, Biotechnology, Treatment II Course". Priulla Ed: 93, 1993.
8. Cecchetto G. et Al. : L'esplorazione dei linfonodi regionali nel Neuroblastoma localizzato: compliance alle direttive chirurgiche nello studio nazionale NB-85. Rass. It. Chir. Ped., 1, 23, 1993.
9. Christiansen H., Bielke W., Cremer T. et al.: Cytogenetics of neuroblastoma in infancy: Contribution to Oncology, Basel, Karger, 1990, 41, 129-135.
10. Conte M., De Bernardi B., et Al. : Encefalopatia mioclonica (sindrome di Kinsbourne) e neuroblastoma. Aspetti clinico-patologici di 12 nuovi casi. Riv. Ital. Ped., 1992, 18, 340-346.
11. De Bernardi B., Squazzini G., Carini S., et Al.: Compressioni midollari extra-durali all'esordio di malattia neoplastica in età pediatrica. Riv. Ital. Ped., 1987, 13, 25-31.
12. De Bernardi B., Di Tullio M.T., et Al.: Neuroblastoma under one year of age. Clinical aspects and management: Contribution to Oncology, Basel, Karger, 1990, 41, 118-128.

13. De Bernardi B., Carli M., Casale F. et Al.: Standard-dose and high-dose peptichemio and cisplatin in children with disseminated poor-risk neuroblastoma: two studies by the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10, 1870-1878.
14. De Bernardi B., Pianca C., Boni L. et Al.: Disseminated neuroblastoma (stage IV and IV-s) in the first year of life. Outcome related to age and stage. *Cancer*, 1992, 70, 1625-1633.
15. Dini G., Lanino E. et Al.: Myeloablative therapy and unpurged bone marrow transplantation for poor-prognosis neuroblastoma: report of 34 cases. *J. Clin. Oncol.*, 1991, 9, 962-969.
16. De Bernardi B., Rogers D., et Al.: Localized neuroblastoma. *Cancer*, 1987, 60, 1066-1072.
17. Garaventa A., Guerra P., Arrighini A. et Al.: Treatment of advanced neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine. *Cancer*, 1991, 67, 922-928.
18. Garaventa A., De Bernardi B., Pianca C. et Al.: Localized but unresectable neuroblastoma.: treatment and outcome of 145 cases. *J. Clin. Oncol.*, 1993, 11, 1770-1779.
19. Hunneman D.H., Jonas W., Gabriel M. et Al.: Effect of age on homovanillic and 4-idroxy-3-metoxymandelic acid levels in plasma. *Eur. J. Pediatr.*, 1986, 145, 555-557.
20. Kawasaki H., Mukai K., Yajima S., Tanaka R.: Prognostic Value of Proliferating Cell Nuclear Atigen (PCNA) Immunostaining in Neuroblastoma. *Med Ped Onc.*, 24, 300, 1995.
21. Knudson A.G., Meadows A.T.: Regression of neuroblastoma IV-s: a genetic hypothesis. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1254.
22. Lopez-Andreu J.A., Castel V., Verdeguer A., Muro D., Esquembr C., Ferris J. : Neuroblastoma IVs Followed by Extra-Adrenal Pheocromocytoma 15 Years Later. *Med. Ped. Onc.*, 24, 388, 1995.
23. Mascarin M., De Bernardi B., Brisigotti M. et Al.: Neuroblastoma. Rottura tumorale come fattore prognosticamente sfavorevole. *Ped. Med. Chir.*, 1991, 13, 359-364.
24. Mora J.M., Castellvi A., Coroleu W., Isnard R., Javier G., Lopez P.: Cysitic Adrenal Neuroblastoma: Prenatal Diagnosis by Ultrasonography. *Med. Ped. Onc.*, 24, 109, 1995.
25. O'Neill J. A. Jr.: Surgical Treatment of Neuroblastoma. *Atti "50th Course: Surgical Paediatric Pathology-Recent Trends on Diagnosis, Biotechnology, Treatment. II Course". Priulla Ed.*, 111, 1991.
26. Ohnuma N., Takahashi H., Kaneko M., Uchino J., Tsuchida Y.: Treatment Combined With Bone Marrow Transplantation for Advanced Neuroblastoma: An Analysis of Patients Who Were Pretreated Intensively With the Protocol of the Study Group of Japan. *Med. Ped. Onc.*, 24, 181, 1995.
27. Pession A., Rughi M.G., et al.: Modello 1.01: esperienza di un biennio di reclutamento. *Atti XVIII Congresso Nazionale A.I.E.O.P., Villasimius (Cagliari)*, 13-17 maggio 1991. *C.S.H. Ed.*, 28, 1991.
28. Ponzoni M., Lanciotti M., Montaldo P.G., et al.: Gamma-Interferon, retinoic acid, and cytosine arabinoside induce neuroblastoma differentiation by different mechanisms. *Cellular and Molecular neurobiol.*, 11, 397, 1991.
29. Shorter N.A., Davidoff A.M., Evans A.E., Ross A.J., O'Neill J.: The Role of Surgery in the Management of Stage IV Neuroblastoma: A Single Institution Study. *Med. Ped. Onc.*, 24, 287, 1995.
30. Shah N.R., Wilt E., Lobel J.S., Cera P.J.: Intracranial Neuroblastoma. *Med. Ped. Onc.*, 24, 257, 1995.
32. Siracusa F., et Al.: Neuroblastoma a localizzazione muscolare. Descrizione di un caso. *Pediatrica Med. e Chir.*, 14, 455, 1992.
33. Tanabe M., Ohnuma N., Iwai J., Yoshida H., Takahashi H.: Bone Marrow Metastasis of Neuroblastoma Analyzes by MRI and Its Influence on Prognosis. *Med. Ped. Onc.*, 24, 292, 1995.
34. Tonini G.P.: Neuroblastoma: a multiple biological disease. *Eur. J. Cancer*, 29A, 802, 1993.
35. Williams B., Takahashi H., Kaneko M., Uchino J., Takeda T., Tsuchida Y.: Cyclophosphamide / Doxorubicin vs. Cisplatin / Teniposide in the Treatment of Children Older Than 12 Months of Age With Neuroblastoma. *Med. Ped. Onc.*, 24, 181, 1995.

## IL TUMORE DI WILMS

Il tumore di Wilms (TW), conosciuto anche come Nefroblastoma, Embrioma renale o Tumore misto del rene, è la neoplasia che più di altre conferma il migliorato approccio ai tumori solidi del bambino, tipico degli ultimi anni, caratterizzati dall'incremento degli studi cooperativi multidisciplinari.

Le percentuali di sopravvivenza, infatti, sono salite dal 40% degli anni '50 a quelle degli anni '90 dell'80-90 %, grazie all'impiego di programmi terapeutici radiochemioterapici pre e postchirurgici, decisi in rapporto alla estensione della malattia ed esito di esperienze cooperative internazionali che hanno permesso, sulla base di ampie casistiche, di conoscere meglio la storia naturale del tumore, i suoi fattori prognostici e di risolvere le problematiche terapeutiche.

Oggi si può affermare che per questa neoplasia rimane da risolvere il problema delle forme in stadio avanzato e di quelle cosiddette a prognosi sfavorevole e di affinare al meglio le terapie dei casi a buona prognosi.

Il TW colpisce prevalentemente (70%) e senza predilezione di sesso bambini al disotto dei 5 anni di età, con una incidenza annuale di 7 nuovi casi/milione di pazienti di età inferiore ai 16 anni, espressa da un atteso di 70 nuovi casi per anno.

Sono stati riportati casi di localizzazione extrarenale determinati dalla trasformazione neoplastica di gemme blastematose renali, migrate lungo le sedi di sviluppo dell'albero genitourinario o l'associazione con altre neoplasie dei genitali interni.

Sono rare le forme bilaterali di questo tumore che oggi viene correlato a malformazioni congenite quali l'Emiipertrofia, l'aniridia, malformazioni urinarie e che nel 10-20 % dei casi appare trasmesso ereditariamente; più rara l'associazione con la Sindrome di Beckwith-Wiedemann (gigantismo, visceromegalia, macroglossia, ipoglicemia neonatale) e nei casi di lesione bilaterale con la Sindrome di Drash (Sindrome nefrosica, anomalie della differenziazione sessuale e neoplasia gonadica o renale).

La presenza oltre la 36° settimana di gestazione di Nefroblastomatosi, cioè del blastema renale, tessuto metanefrico embrionario distribuito come noduli sottocapsulari (forme nodulari multifocali) o come un ammasso sottocorticale (forme diffuse superficiali) è riferita nell' 8% delle forme monolaterali e nel 27% di quelle bilaterali.

Il riscontro, pur se raro (1%), di forme familiari troverebbe spiegazione nella teoria genetica di Knudson, come già detto valida per tutte le neoplasie pediatriche, secondo la quale la insorgenza della lesione sia da ricercare in due "eventi mutazionali".

Anche per il TW sono stati importanti i recenti studi embriologici e le ultime scoperte sulla biologia e sulla genetica.

La citogenetica ha permesso di evidenziare una delezione caratteristica a carico del braccio corto del cromosoma 11 (11p13) associata ad una diminuita attività catalasica del siero, in pazienti con nefroblastoma ed aniridia e in tutti i rari casi di WAGR (Wilms, aniridia, malformazioni genito-urinarie, ritardo mentale) ed in alcune forme di tumore sporadico, mentre associata alla Sindrome di Beckwith è stata evidenziata una alterazione 11p15.5

Sembra che la delezione 11p13 determini l'assenza di un gene oncosoppressore, il WT1, che codifica per la sintesi di proteine regolatrici della espressione genica: a valle questo danno si tradurrebbe in una mancata repressione oncogenica e quindi in una continuata proliferazione embrionale che si traduce, non solo nella presenza del tumore, ma anche delle malformazioni urinarie spesso associate.

Non sono ancora sufficientemente suffragate le ipotesi sul ruolo di un oncogene, che "mappa" sul 11p15 e chiamato RAS, la cui famiglia è composta da tre componenti (H, K e N-ras), il primo dei quali si tende a relazionare alla perdita della eterozigosi presente in questa regione nei pazienti con Wilms sporadico.

Il gene p53, mappato come 17p13, codifica per una fosfoproteina nucleare che regola la trascrizione per i cicli cellulari: molte mutazioni sembrano essere presenti nei "punti 5-8", che sono delle aree essenziali per la normale funzione del p53, gene che sembra avere un ruolo importante nel controllo della crescita cellulare.

Le delezioni sul '13' e sul '15' sono state riscontrate nel 30% alle analisi citogenetiche e nel 50% alle sonde-DNA di tutti i Wilms studiati e, sempre secondo l'ipotesi di Knudson, predisporrebbero all'insorgenza del Wilms, favorita da una seconda necessaria mutazione nel tessuto bersaglio.

Recentemente inoltre è stata messa in evidenza, in alcuni casi, la presenza di una trisomia del 3p (p11-13==>p.ter), già evidenziata nel carcinoma a cellule renali, nel carcinoma a piccole e grandi cellule del polmone, in quello coloretale e nel seminoma. Tutto questo implicherebbe una genetica predisposizione al tumore ed in questo caso anche al Wilms.

Gli aspetti anatomopatologici sono vari: la lesione può essere localizzata al centro o ad uno dei poli del rene o sostituire tutto il parenchima, può essere limitata al rene circondata da parenchima sano o essere estesa al di là della capsula renale ed infiltrare i tessuti circostanti. E' frequente la trombosi della vena renale che può essere estesa sino all'atrio destro. I linfonodi regionali dell'ilo renale e quelli periaortici si presentano nella maggior parte dei casi aumentati di volume e sede nel 15-20 % dei casi, di metastasi anche massive.

L'istologia del nefroblastoma, tumore embrionario polimorfo, è caratterizzata dalla presenza di tre diversi aspetti a diverso grado differenziativo-maturativo che caratterizzano due gruppi prognostici definiti ad "istologia favorevole o sfavorevole":

1. la forma blastematosi, più indifferenziata, quella epiteliale e la mesenchimale rappresentano gli aspetti istologici presenti, anche in forma "mista", nei TW ad *istologia favorevole* (80-90 %). La presenza di blastema renale indifferenziato, di strutture tubulari e glomerulari imperfette in un "contesto" mesenchimale, sono le note microscopiche caratterizzanti.

2. i TW ad *istologia sfavorevole* sono rappresentati dalle forme anaplastiche, che rappresentano il 4% dei nefroblastomi e che si caratterizzano per l'aumento del rapporto nucleo-citoplasma, la presenza di atipie, di ipercromia nucleare e di mitosi multipolari.

Sino a qualche tempo fa si riteneva che sia il Sarcoma a cellule chiare che il Tumore Rabdoide (6% ed il 2 % di incidenza rispettivamente) fossero aspetti sfavorevoli del TW mentre oggi si considerano entità nosologiche a sé stanti..

Altro aspetto è rappresentato dal Nefroma Mesoblastico Congenito, che merita di essere trattato in altra sede (vedi t. rari) e che è costituito da tessuto mesenchimale primitivo ed ha un comportamento per lo più benigno.

I segni clinici sono espressi dalla presenza di massa addominale, spesso notata per un incremento volumetrico progressivo dell'addome o per una complicanza, quale la rottura della massa con emoperitoneo ed addome acuto; la comparsa di ematuria macroscopica, dolore addominale e compromissione dello stato generale possono essere segni di sospetto. In alcuni casi è stata notata la presenza di ipertensione arteriosa da aumento dei livelli serici di renina, che pare possa assumere, insieme all'acido Jaluronico ed alla Jaluronidasi un ruolo di marker, ancora comunque da definire.

La diagnosi si basa sulle indagini strumentali per immagini che, come per tutte le altre neoplasie, consentono di evidenziare la sede, la natura ed i rapporti con le strutture vicine di una massa endoaddominale e di valutare la presenza e la diffusione di una eventuale trombosi venosa.

Nei casi di voluminosa massa retroperitoneale per la quale le indagini non siano dirimenti, si impone una agobiopsia, Eco o Tac guidata.

La Stadiazione, cioè la descrizione e la valutazione della estensione del tumore, che è stata adottata nel Protocollo Italiano non si discosta da quella del NWTS (National Wilms' Tumor Study) e si basa sulle considerazioni e sugli esiti della chirurgia (tab. 1).

Questa ultima asserzione potrebbe far intendere che il trattamento del Wilms si basi essenzialmente sulla chirurgia: in verità oggi si confrontano due scuole di pensiero, la prima che propende per una chirurgia dopo chemioterapia e la seconda che ritiene la exeresi chirurgica il primo atto del trattamento.

Tab 1

Stadio I	Tumore limitato al rene - Exeresi radicale
Stadio II	Tumore esteso oltre il rene - Exeresi radicale
Stadio III	Rottura intraoperatoria endoaddominale Metastasi linfonodi ilo o para-aortici Emoperitoneo Residui macro o microscopici Infiltrazione di: cava con trombosi, diaframma, psoas, mm. addominali, organi addominali, peritoneo
Stadio IV	Metastasi ematogene (fegato, polmone, scheletro, SNC)
Stadio V	Tumore bilaterale

Questa ultima asserzione potrebbe far intendere che il trattamento del Wilms si basi essenzialmente sulla chirurgia: in verità oggi si confrontano due scuole di pensiero, la prima che propende per una chirurgia dopo chemioterapia e la seconda che ritiene la exeresi chirurgica il primo atto del trattamento.

Questa divergenza di opinioni nasce da alcune considerazioni:

A) Per quanto riguarda la prima ipotesi è notoriamente ammesso che un trattamento chemioterapico prechirurgico consente una exeresi radicale su un tumore che presenta dimensioni ed estensioni a distanza (metastasi) ridotte e quindi con minori rischi di rottura intraoperatoria; ma è anche vero che si corre il rischio di sottostadiare la "malattia" in sé e di trattarla in maniera non adeguata, aumentando il rischio di recidive.

B) L'aggressione chirurgica di masse non pretrattate consente una ottimale tipizzazione istologica della lesione, non pre-trattata con chemioterapici ma comporta un maggior rischio di rottura intraoperatoria, con la conseguenza di un cambio della stadiazione e la necessità di un trattamento post-chirurgico più intensivo; è

necessario dire comunque che la percentuale di rottura si aggira, nelle casistiche esaminate (SIOP), attorno al 7-10 % e tale dato non giustificerebbe una chemioterapia prechirurgica a tutti i costi; ed ancora la adozione di una chirurgia secondaria e l'assenza quindi di un riscontro istologico su tessuto non pretrattato, potrebbe indurre a trattare tumori non Wilms, come è successo nel 14% dei casi dello studio SIOP.

Tutte queste considerazioni sono valide e riteniamo che scaturiscano, il più delle volte, da situazioni sociali, culturali, legali e, perché no, assicurative diverse da paese a paese associate ad una minore o maggiore esperienza del chirurgo.

Infatti una chirurgia primaria del tumore di Wilms' implica una perfetta valutazione della eradicabilità o meno della massa che non solo scaturisce dagli esiti dell'imaging ma che è anche affidata alla esperienza del chirurgo che deve valutare tutte le importanti considerazioni su esposte.

L'atteggiamento del Protocollo Italiano, così come è nato, è quello di considerare la chirurgia il primo momento terapeutico, condizionato però da alcuni criteri di inoperabilità, definibili con la esecuzione obbligatoria della ecografia e della TAC con contrasto, al fine di una esatta valutazione della densitometria e delle aree di necrosi e/o emorragia della tumefazione: la trombosi della vena cava, la colliquazione di più del 50% del volume della massa, la mancata identificazione dei clivaggi della stessa con le strutture circostanti o la loro infiltrazione, la presenza di lesioni ai linfonodi regionali o extraregionali unitamente agli Stadi IV e V rappresentano i criteri di non operabilità.

L'approccio chirurgico si basa su una laparotomia trasversale sopraombelicale e sulla iniziale attenta valutazione di tutti gli organi endoaddominali: la exeresi radicale richiede la nefrectomia con l'asportazione della fascia e del grasso perirenale insieme ai linfonodi ilari mentre per una perfetta Stadiazione è richiesta anche l'asportazione dei linfonodi paraaortici omolaterali.

Nei casi di estensione della lesione ad organi o strutture vicine si impone per la richiesta radicalità la exeresi di ogni sede interessata.

Il trattamento chemioterapico si basa sull'uso della Actinomicina D (ActD), della Vincristina (VCR) e della Adriamicina (ADM), utilizzati secondo schemi e dosi oramai standardizzati ed adattati, in alternanza alla Radioterapia, agli Stadi, mentre la Ifosfamida, l'Eptoside ed il Cisplatino si mostrano particolarmente efficaci nei casi non responsivi e/o in quelli con metastasi.

Rimangono ancora controverse le modalità del trattamento nelle forme bilaterali per le quali è raccomandata una nefrectomia dal lato maggiormente interessato ed una resezione parziale dall'altro, soltanto quando sia prevedibile la radicalità.

A tal proposito è opportuno ricordare come le esperienze di Antonio Gentil Martins, che per primo ha presentato delle casistiche di eminefrectomie eseguite in prima istanza in pazienti con tumore di Wilms' bilaterale e successivamente anche in forme monolaterali, abbiano aperto la strada ad una scuola di pensiero che ha iniziato a valutare la possibilità di impiego di una chirurgia conservativa, tenendo comunque conto della sede, della estensione e della istologia della massa (forme localizzate, istologia favorevole, resezioni renali e/o tumorectomia).

Questo nuovo indirizzo, qualora trovasse conferma da un follow up negativo per recidive, da un numero sempre più ampio di casistiche potrebbe confermare la validità della chemioterapia come primo atto terapeutico

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Boccon-Gibbod L., Rey A., et Al. : *Complete necrosis Induced by Pre-operativa Chemotherapy in Wilm's Tumour as an Indicator of Low Risk: Report of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Nephroblastoma Trial and Study 9*. Med. and Ped. Onc., 3, 34 182, 2000.
- 2) Canpolat C., Jaffe N.: *Wilms' Tumor: Cure of Malignant Pleural Effusion Exclusively with Chemotherapy*. Med. and Ped. Onc., 24, 274, 1995.
- 3) Choyke P. L., M, J, Siegel, A. W. Craft et al.: *Screening for Wilms Tumor in Children with Beckwith-Wiedemann Syndrome or Idiopathic Hemihypertrophy*. Med. and Ped. Onc., 32, 196, 1999.
- 4) Cozzi F., A. Schiavetti, F. Morini, et al.: *Follow-up of Renal Function after Nephron Sparing surgery for renal Tumour in Children*. Med and Ped Onc., 39, 4, 232, 2000.
- 5) Craft A.W., Parker L., Stiller C., Cole M.: *Screening for Wilms' Tumor in Patients with Aniridia, Beckwith Syndrome, or Hemihypertrophy*. Med. and Ped. Onc., 24, 231, 1995.
- 7) Czaderna P., Katski J., et Al. : *Venoocclusive Liver Disease (VOD) as a Complication of Wilms' Tumor Management in the Series of Consecutive 206 Patients*. Europ. J. of Ped. Surg., 5, 10, 300, 2000.
- 8) Ditchfield M., De Campo J., Waters K., Nolan T.: *Wilms' Tumor: A Rationale Use of Preoperative Imaging*. Med. and Ped. Onc., 24, 93, 1995.
- 9) Fossati Bellani F.: *Il tumore di Wilms: Nuovo Protocollo Italiano CNR-AIEOP, 2000*.
- 10) Garbjal R. S., Aryya N. C., et Al. : *Cystic Atypical Mesoblastic Nephroma*. Ped. Surg. International 2-3, 18, 123, 2002.
- 11) Goske M.J., Mitchell C., Reslan W.A.: *Imaging of Patients with Wilms tumor*. Semin Urol Oncol 17. 11-20, 1999.
- 12) Green D.M., D'Angio G.J., Beckwith J.B., et al.: *Wilms Tumor*. CA Cancer J Clin 46: 46-63, 1996.

- 13) Gearhart J., Williams J., Beckwith J.B., Epstein J., Partin A.: *Nuclear Morphometric Analysis of Metastasis in Wilms' Tumor after Multimodal Therapy: Comparison with Primary Tumor*. Pediatric Urology 45: 119, 1995.
- 14) Gow K.W., Roberts I.F. et Al. : *Local Staging of Wilms' Tumor – Computerized Tomography Correlation with Histological Findings*. J. of Ped. Surg., 35, 5, 677, 2000.
- 15) Ionescu G., R. Khuveka, D. Mawela, et al.: *Late Presentation in Unusual Site of Metastases in Wilms Tumour: is it a Poor Prognostic indicator?* Med. and Ped. Onc., 39, 4: 225, 2000.
- 16) Moreno S., M. L. De Pinho, B. De Camargo, et al.: *Nephron-Sparing Surgery for Bilateral Tumour Wilms (BWT): a 15-Year Review at a Single Institution*. Med. and Ped. Onc., 39, 4: 232, 2000.
- 17) Neville H., Ritchey M. L., et al. : *The Occurrence of Wilms Tumor in Horseshoe Kidneys: A Report From THE National Wilms Tumor study Group (NWTSG)*. J. of Ped.Surg., 37, 8, 1134, 2002.
- 18) Olson J.M., Hamilton A., Breslow N.E.: *Non-11p Constitutional Chromosome Abnormalities in Wilms' Tumor Patients*. Med. and Ped. Onc., 24: 305, 1995.
- 19) Rajangam K, Narasimhan K.L. et Al. : *Partial Nephrectomy in Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma*. J. of Ped. Surg., 35, 3, 510, 2000.
- 20) Ritchey M.L., Green D., Breslow N.B., Mokness J., Norkool P.: *Accuracy of Current Imaging Modalities in the Diagnosis of Synchronous Bilateral Wilms' Tumor*. Cancer 15: 600, 1995.
- 21) Ritchey M.L., Shamberger R.C., Haase G., et Al.: *Surgical complications after nephrectomy for Wilms Tumor: Report from the National Wilms Tumor Study Group*. J Am Coll Surg 192, 63, 2001.
- 22) Sweeney H., Pelegano J. : *Wilms tumor in a Child With Trisomy 13*. J Pediatr Hematol Oncol 22: 171, 2000.
- 23) Sivak L.E., Virshup D.: *Case Report: Occurrence of Henoch-Schonlein Purpura in a Child with Wilms' Tumor*. Med. and Ped. Onc., 24, 313, 1995.
- 24) Talpallikar M. C., Sawant V. et Al. : *Wilms' Tumor Arising in a Horseshoe Kidney*. Ped. Surg. Intern., 5-6, 17, 465, 2001.
- 25) Takamizawa S., Okamoto S. et Al. : *Differential Apoptosis Gene Expression in Pediatric Tumors of the Kidney*. J. of Ped. Surg., 35, 2, 390, 2000.
- 26) Trebo M., Thorner P. S. ,et Al. : *Wilm's Tumour and Autoimmune Neutropenia*. Med. and Ped. Onc., 4, 34, 299, 2000.
- 27) Waber P.G. et Al.: *Infrequency of Ras, p53, WT1 or RB Gene Alterations in Wilms' Tumors*. Cancer 15, 3732, 1993.

## I SARCOMI DELLE PARTI MOLLI DEL BAMBINO

I Sarcomi delle parti molli (SPM) costituiscono un gruppo piuttosto eterogeneo di neoplasie solide, che hanno come comune precursore la cellula mesenchimale primitiva e che prendono origine dai tessuti molli extrascheletrici, quali i muscoli, le guaine, il connettivo, il sistema nervoso periferico, ecc. Rappresentano circa il 10% di tutte le neoplasie maligne osservate in età pediatrica, con un'incidenza di 8-9 nuovi casi/anno/milione di bambini di età inferiore a 15 anni.

La classificazione dei SPM è basata sul concetto di linea di differenziazione cellulare, nel senso che queste neoplasie vengono etichettate in base al tessuto maturo o alle cellule in via di differenziazione verso il tessuto maturo che la loro struttura ricorda. Questo concetto non ha tuttavia implicazioni strettamente istogenetiche: il rhabdomyosarcoma, per esempio, è una neoplasia costituita da cellule in via di differenziazione verso la cellula muscolare striata, ma non prende necessariamente origine dal muscolo striato, tanto che si può riscontrare anche in sedi dove questo non è presente.

Il tipo istologico più frequente è il Rhabdomyosarcoma (RMS), che costituisce più del 50% dei SPM e che, istologicamente, ricorda la cellula muscolare scheletrica immatura; il gruppo dei Sarcomi non Rabdo riunisce invece un vasto e complesso insieme di lesioni, di difficile tipizzazione istologica, a prognosi molto variabile, e comprende lesioni pseudotumorali, a comportamento clinico benigno e senza alcuna tendenza alla metastatizzazione (fascite nodulare), e tumori con comportamento biologico molto aggressivo, con tendenza alla recidiva locale ed alla metastatizzazione precoce (sarcoma sinoviale) (Tabella 1).

### 1) RABDOMIOSARCOMA

Il RMS è un tumore che può insorgere praticamente in qualunque sede, compresi gli organi in cui normalmente non è contenuta muscolatura striata (fegato, prostata, via biliare), con la sola eccezione rappresentata da ossa e parenchima cerebrale. In alcune localizzazioni, come l'ultimo tratto dell'apparato genitourinario, il rinofaringe, i seni paranasali e la muscolatura del tronco e degli arti, è il solo tumore maligno ad essere riscontrato con una certa frequenza in età pediatrica.

E' il più frequente SPM, prevalendo nettamente sui Sarcomi non rabdo nei primi 4 anni di vita; in circa il 70% dei casi colpisce bambini di età inferiore a 10 anni, e presenta due picchi di incidenza, il primo e più rilevante tra 2 e 5 anni, ed il secondo durante l'adolescenza (11-15 anni).

Per quanto riguarda l'etiopatogenesi, i dati epidemiologici e gli studi di citogenetica e di biologia molecolare sviluppati negli ultimi anni hanno dimostrato un importante ruolo svolto dai fattori genetici: sono stati infatti riscontrati un aumentato rischio di RMS in soggetti con anamnesi familiare positiva per neoplasie maligne (Ca mammella, RMS), l'associazione di RMS con neurofibromatosi, ed un'aumentata frequenza

di malformazioni del sistema nervoso centrale e dell'apparato genitourinario in pazienti con RMS. Inoltre, sono state recentemente confermate due anomalie cromosomiche, la perdita di eterozigotità del cromosoma 11, che sembra caratteristica del RMS embrionale e la traslocazione 2-13, riscontrata nel RMS alveolare.

Il patologo svolge un ruolo fondamentale nel gruppo multidisciplinare che gestisce la diagnosi ed il trattamento del RMS, perchè l'esatta tipizzazione morfologica delle diverse varianti di tale neoplasia ha anche importanti implicazioni riguardanti sia la prognosi, dato che la sopravvivenza varia dal 90% delle forme di sarcoma botrioide a meno del 20% di alcune forme di RMS alveolare, sia il trattamento (chirurgia, CT, RT), che dipende strettamente dal sottotipo istologico.

Tuttavia, può essere estremamente difficile porre una diagnosi certa di RMS soltanto in base ai dati dell'istologia convenzionale. Infatti, se si considerano i comuni parametri istologici di malignità (indice mitotico, cellularità, invasività), numerose lesioni benigne dei tessuti molli possono essere confuse con sarcomi maligni; d'altra parte, alcune lesioni devono essere considerate con grande attenzione perchè, pur non presentando caratteristiche istologiche di malignità, hanno un comportamento biologico aggressivo (p.es. alcune fibromatosi). Inoltre, a volte può non essere agevole la differenziazione morfologica di quadri istologicamente molto simili, come il RMS ed altri sarcomi maligni (emangiopericitoma, sarcoma sinoviale).

Per tale motivo, l'esatta tipizzazione della neoplasia deve avvalersi di tecniche diagnostiche ausiliarie, come l'immunocitochimica e la microscopia elettronica.

Le *tecniche di immunocitochimica* utilizzano anticorpi contro il muscolo striato ed altre proteine muscolari (miosina, mioglobina, actina, desmina, ecc.), per la tipizzazione delle cellule neoplastiche. Negli ultimi anni sono stati inoltre utilizzati anticorpi monoclonali, la cui capacità di riconoscere un singolo epitopo antigenico li rende molto sensibili ma poco specifici nel riconoscimento delle cellule tumorali, dato che antigeni diversi possono esprimere lo stesso epitopo o comunque epitopi comparabili e quindi riconosciuti dallo stesso anticorpo monoclonale. Per l'esatta caratterizzazione di una cellula o di un tessuto, gli anticorpi monoclonali devono quindi essere usati in batterie, che rendano possibile il riconoscimento di un determinato profilo antigenico. Inoltre tale metodica richiede l'utilizzazione di materiale fresco congelato a -80°C.

La *microscopia elettronica*, che consente di svelare anche la minima differenziazione verso la miocellula striata (bande Z, fasci di actina-miosina), è estremamente utile nel differenziare il RMS dalle altre forme di sarcoma e può essere impiegata in caso di risultati dubbi dopo l'istologia convenzionale e le tecniche di immunocitochimica.

La *classificazione anatomopatologica* del RMS comprende 5 sottotipi istologici: embrionale, botrioide, alveolare, indifferenziato, polimorfo.

Il RMS *embrionale* è il sottotipo istologico più frequente, rappresentando circa il 60% del totale ed ha in genere una prognosi più favorevole, con percentuali di sopravvivenza di oltre il 70% a 3 anni. Le localizzazioni più frequenti sono l'apparato genitourinario, la testa ed il collo.

Il RMS *botrioide* è una variante dell'embrionale, tipica di tumori che protrudono in un organo cavo (vescica, rinofaringe, vagina, via biliare) ed associata ad una prognosi estremamente favorevole.

Il *sottotipo alveolare*, localizzato più frequentemente al tronco e agli arti, è caratterizzato dalla presenza di aree che ricordano la struttura istologica degli alveoli polmonari; è associato ad una prognosi meno favorevole, con percentuali di sopravvivenza di circa il 50% a 3 anni. La mortalità più elevata è da mettere in relazione con una percentuale di recidiva, sia locale che a distanza, molto alta, anche se l'iniziale risposta alla chemioterapia è uguale a quella dei tipi istologici a prognosi più favorevole.

Esistono inoltre *forme "miste"*, con commistione di componenti embrionali ed alveolari, ed è tutt'oggi in discussione se la presenza di una piccola percentuale di tessuto di tipo alveolare sia sufficiente per fare etichettare come "alveolare" un RMS o se, piuttosto, il sottotipo istologico debba essere determinato dall'istotipo predominante.

I RMS *indifferenziati e polimorfi* sono molto rari e costituiscono circa il 4% di tutti i RMS.

Recentemente, infine, è stata proposta una classificazione "patologica" del RMS che, basandosi sulle caratteristiche citologiche piuttosto che sulla configurazione tissutale, suddivide i RMS in due categorie, quella ad istologia "favorevole" e quella ad istologia "sfavorevole".

Data la sua origine dal tessuto mesenchimale embrionario, il RMS può insorgere in qualunque sede anatomica. Le localizzazioni primarie, in ordine di frequenza, sono rappresentate da: testa e collo (23%), apparato genitourinario (21%), arti (14%), tronco e orbita (8%), altre sedi (34%).

I sintomi ed i segni clinici con cui il RMS si manifesta dipendono dalla sede di origine, dal coinvolgimento di organi e tessuti contigui e dalla presenza di metastasi (Tabella 2). Spesso comunque il quadro clinico iniziale è poco caratteristico ed una diagnosi precoce presuppone un attento esame clinico e strumentale ed un elevato grado di sospetto da parte del pediatra, che non deve sottovalutare sintomi aspecifici, quali febbricola, pallore, rallentamento della crescita, calo ponderale, ecc.

In ogni caso, data la mancanza di markers biologici e/o di altre caratteristiche particolari che orientino la diagnosi, questa deve essere accertata mediante biopsia. In particolare, l'agobiopsia dà spesso campioni insufficienti per il patologo per eseguire, oltre all'esame istologico convenzionale, anche tutta una serie di sofisticate indagini di biologia molecolare, immunoistochimica, citogenetica ed eventualmente microscopia elettronica che, come già detto, sono di notevole ausilio per l'esatta tipizzazione della neoplasia e per la successiva pianificazione del trattamento. Per tale motivo, la biopsia a cielo aperto o la biopsia per via endoscopica vengono considerate essenziali per un inquadramento iniziale corretto.

Un attento esame clinico, con particolare attenzione ai linfonodi loco-regionali, deve essere seguito da altre indagini, allo scopo di ottenere una definizione quanto più precisa possibile sia dell'estensione loco-regionale della malattia, che dell'eventuale presenza di metastasi (stadiazione clinica).

L'ecografia, la TAC e/o la RMN sono in grado di definire, con sufficiente precisione le esatte dimensioni del tumore nei suoi tre diametri maggiori ed il coinvolgimento dei tessuti ed organi contigui. In particolare, viene considerato importante il calcolo del volume della massa tumorale, in base alle cui variazioni verrà valutata la risposta alla terapia e che sembra avere un notevole rilievo sul piano prognostico.

L'eventuale presenza di metastasi viene svelata con l'ecografia epatica, la Rx e la TAC del torace, la scintigrafia ossea, lo studio citologico del midollo osseo; in particolare, la presenza di cellule neoplastiche midollari può essere l'unico segno di neoplasia, in assenza di dimostrazione della neoplasia primitiva.

L'esecuzione di ulteriori indagini dipende inoltre dalla sede del tumore primitivo:

- Esame del liquor per tutti i pazienti con tumore primitivo a sede rinofaringea, seni paranasali ed orecchio medio;
- Rx e/o TAC cranio, eventuale mielografia nei tumori a sede parameningea (la mielografia è indicata in presenza di segni neurologici di compressione midollare o di cellule neoplastiche nel liquor);
- Pielografia, cistografia, cistoscopia, colposcopia, per i tumori primitivi addominali, pelvici e del tratto genito-urinario;
- Linfografia per i tumori primitivi delle estremità, per lo studio delle stazioni linfonodali.

La *stadiazione* adottata dalla maggior parte dei Protocolli è quella proposta dall'Intergroup RMS Study, basata sull'entità dell'exeresi chirurgica iniziale (Tabella 3).

E' tuttavia in corso una revisione critica di questo sistema di stadiazione e si sta ormai confermando la tendenza ad adottare una stadiazione clinica, TNM-simile, che tenga conto delle caratteristiche biologiche della malattia al momento della diagnosi, indipendentemente dall'entità dell'exeresi chirurgica. Soprattutto vengono considerate invasività ed estensione del tumore, presenza o meno di coinvolgimento linfonodale regionale e di metastasi (Tabella 4). Questa stadiazione prevede anche una rivalutazione dell'estensione della malattia dopo l'intervento chirurgico (TNM post-chirurgico).

Sono stati identificati diversi fattori prognostici che influenzano la sopravvivenza e la durata della sopravvivenza libera da malattia. Tra questi, lo stadio, cioè l'estensione del tumore alla diagnosi: pazienti con malattia localizzata hanno una prognosi migliore di quelli con malattia disseminata alla diagnosi; inoltre, tra i pazienti con malattia localizzata, quelli con tumore completamente asportato chirurgicamente (*Gruppo I*) hanno percentuali di sopravvivenza superiori a quelle di pazienti con tumore andato incontro ad exeresi con residui microscopici (*Gruppo II*). Infine, pazienti con tumore soltanto biopsiato o asportato con residui macroscopici (*Gruppo III*) hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti compresi nei Gruppi I e II, ma migliore rispetto a quelli con malattia disseminata alla diagnosi (*Gruppo IV*).

La sede primitiva del tumore è un altro importante fattore prognostico, innanzitutto perchè la localizzazione del tumore determina, come già detto, i sintomi ed i segni clinici che possono portare ad una diagnosi precoce: l'intervallo di tempo tra la comparsa del tumore e la diagnosi è infatti presumibilmente più lungo per i tumori a localizzazione profonda (retroperitoneo, torace, ecc.) che per i tumori superficiali, immediatamente visibili. Inoltre, dalla sede del tumore dipende la maggiore o minore tendenza a metastatizzare per via linfatica e/o ematica. Infine, la localizzazione della neoplasia ha anche implicazioni riguardanti il trattamento: se una lesione non può essere asportata chirurgicamente ab initio, a causa della scelta di non effettua-



re un intervento mutilante, il paziente è inserito nel gruppo clinico III, stadio con prognosi meno favorevole rispetto a quella dei pazienti con tumore completamente asportato. In generale, localizzazioni correlate ad una prognosi favorevole e con percentuali di sopravvivenza superiori al 90% sono l'orbita, le sedi paratesticolari, le sedi vulvo-vaginali, la testa (escluse le sedi parameningee) ed il collo; sedi associate ad una prognosi sfavorevole sono invece il retroperitoneo, il tronco ed il perineo; i RMS localizzati agli arti e quelli delle sedi parameningee hanno una prognosi intermedia.

Il sottotipo istologico è un altro importante fattore prognostico, nel senso che i pazienti con RMS alveolare o indifferenziato hanno percentuali di sopravvivenza certamente peggiori di quelli con RMS embrionale, qualunque sia lo stadio, per la migliore risposta alla chemioterapia (CT).

Infine, il fattore che più di ogni altro influenza le percentuali di sopravvivenza nei pazienti affetti da RMS è rappresentato dalla risposta del tumore alla chemioterapia di induzione, dato che una precoce risposta al trattamento è correlata con la prognosi migliore e che i pazienti che non hanno mai raggiunto una completa risposta alla terapia presentano le peggiori percentuali di sopravvivenza.

## **Principi di terapia**

Il notevole miglioramento delle curve di sopravvivenza dei pazienti affetti da RMS e da altri tumori delle parti molli, che negli ultimi 15 anni sono passate dal 20% al 60%, è certamente dovuto alla recente introduzione di protocolli multidisciplinari, che impiegano una terapia multimodale, chirurgica, chemioterapica, radioterapica, nella quasi totalità dei casi di RMS.

I nuovi programmi terapeutici tendono oggi a seguire un approccio conservativo. La chirurgia, in particolare, tende a diventare sempre meno aggressiva ed al concetto di "radicalità ad ogni costo" si è sostituito quello di una chirurgia ragionevolmente conservativa e sempre meno mutilante.

L'exeresi del tumore ab initio (CHIRURGIA A) è indicata solo nei casi in cui il chirurgo può realizzare un intervento radicale, ma non mutilante (*Gruppo I*). La radicalità dell'intervento deve essere documentata istologicamente, dalla negatività di biopsie multiple eseguite sui margini di exeresi; in caso di positività di tali biopsie, e quindi di tumore asportato macroscopicamente ma con residui microscopici (*Gruppo II*), un reintervento è utile nei RMS localizzati in alcune sedi (tronco, arti) allo scopo di ottenere il controllo locale della malattia, mentre questo è affidato piuttosto alla CT e/o alla RT in altre sedi (testa, collo).

Se il tumore è giudicato non asportabile (*Gruppo III*) il chirurgo deve limitarsi ad eseguire una biopsia diagnostica ed il paziente viene avviato alla CT di induzione, al termine della quale viene valutata clinicamente la risposta del tumore alla terapia:

- nel caso di risposta clinica completa (scomparsa di tutti i segni del tumore), è indicata la revisione chirurgica della sede del tumore (CHIRURGIA B), allo scopo di accertare istologicamente la remissione mediante biopsie multiple, sempre che ciò sia giudicato fattibile senza interventi mutilanti, in relazione alla localizzazione del tumore;

- i pazienti che presentano una risposta parziale alla CT, con riduzione del tumore di almeno 2/3, vanno sottoposti ad intervento chirurgico (CHIRURGIA B), allo scopo di asportare radicalmente il tumore, sempre con intervento non mutilante; la radicalità dell'intervento deve essere valutata, anche in questo caso, con biopsie multiple sui margini di exeresi;

- i pazienti che presentano una risposta parziale (riduzione del volume del tumore minore dei 2/3) o quelli non responsivi alla CT, devono essere valutati caso per caso, riguardo all'opportunità di procedere ad un'exeresi chirurgica anche mutilante (CHIRURGIA B DI SALVATAGGIO), o di tentare una nuova CT associata a RT. In quest'ultimo caso, i pazienti vanno rivalutati dopo gli ulteriori cicli di CT e, nel caso di persistenza del tumore, vanno sottoposti ad interventi di exeresi radicale, anche mutilante (CHIRURGIA C). E' necessario infatti, a questo punto, ottenere il controllo locale della malattia, a costo di eseguire interventi quali amputazione di arto, exenteratio orbitaria, exenteratio pelvica, ecc.

L'esplorazione chirurgica dei linfonodi regionali rappresenta un momento importante nella chirurgia dei RMS; essa ha sia lo scopo di asportare i linfonodi macroscopicamente alterati, sia quello di valutare l'estensione regionale della malattia, mediante biopsia di linfonodi regionali macroscopicamente indenni.

Alcune notazioni particolari riguardano la sede paratesticolare, il cui approccio chirurgico di prima istanza prevede, nelle forme localizzate, l'orchietomia per via inguinale con funicolectomia all'anello inguinale interno; qualora sia stata precedentemente effettuata una biopsia per via scrotale, è inoltre indicata una emiscotectomia, associata a biopsia e/o exeresi del linfonodi crurali. L'esplorazione chirurgica dei linfonodi

retroperitoneali è controversa: riteniamo che vada eseguita in Chirurgia A soltanto se il coinvolgimento linfonodale risulta "dubbio" alle indagini strumentali (TAC, Ecografia), e che non sia indicata tanto in caso di negatività quanto in caso di sicuro interessamento dei linfonodi stessi. In quest'ultima evenienza, l'esplorazione dei linfonodi regionali deve essere eseguita in Chirurgia B, sia nel caso che questi rimangano positivi alle indagini strumentali, sia nel caso di loro negativizzazione dopo CT. E' inoltre particolarmente importante effettuare una asportazione più radicale possibile dei linfonodi macroscopicamente alterati, con particolare attenzione alle stazioni dell'ilo renale omolaterale, sedi "lontane", che dovrebbero essere marcate, al fine di un facile riconoscimento da parte del patologo.

L'associazione, nei protocolli chemioterapici, di diversi farmaci antiblastici, ha rivoluzionato l'approccio terapeutico del RMS e degli altri Sarcomi delle parti molli, ed ha svolto un ruolo fondamentale nel miglioramento della prognosi dei pazienti affetti da tali neoplasie maligne.

I protocolli attualmente seguiti prevedono l'utilizzazione di farmaci molto efficaci (Actinomomicina-D, Vincristina, Ciclofosfamide, Ifosfamide, Cis-platino, VP-16), con posologie e schemi di somministrazione dipendenti dall'età del paziente e dallo stadio della malattia.

Per i pazienti in Gruppo I ad istologia favorevole è previsto uno schema terapeutico comprendente Vincristina ed Actinomomicina-D, dopo l'asportazione del tumore; in caso di pazienti in Gruppo I ad istologia sfavorevole o Gruppo II, si associano Ifosfamide e RT.

Tutti i pazienti in Gruppo III sono sottoposti, dopo la biopsia, a CT di induzione, seguita dalla valutazione della risposta terapeutica, in base alla quale, come già specificato, viene valutata l'opportunità di eseguire un'exeresi chirurgica del tumore o di continuare con altri cicli di CT, somministrando farmaci più aggressivi (Cisplatino, VP-16), associati a RT.

La Radioterapia è uno strumento importantissimo per ottenere il controllo locale della malattia, per la possibilità di eradicare cellule tumorali residue in sedi, quali la testa, il collo, la pelvi, dove non sia stato possibile eseguire un'exeresi chirurgica radicale senza un intervento mutilante.

Il trattamento radioterapico è previsto per i pazienti in Gruppo I ad istologia sfavorevole, per tutti quelli in Gruppo II, per quelli in Gruppo III con residui macro o microscopici dopo la terapia di induzione e la Chirurgia B e per quelli in Gruppo IV. I linfonodi vengono irradiati soltanto se invasivi.

Le dosi e le modalità di irradiazione sono diverse in relazione alla sede del tumore primitivo, alle sue dimensioni, allo stadio clinico ed all'età del paziente. Recentemente, sono state attuate tecniche radioterapiche particolari, quali impianti, nella sede del tumore, di dispositivi che consentono di effettuare irradiazioni concentrate su piccoli tumori localizzati in sedi particolari (testa, collo, vescica, prostata), oppure la radioterapia intraoperatoria, sotto visione diretta, la cui effettiva utilità necessita di ulteriori conferme. In ogni caso, particolare attenzione deve essere rivolta a minimizzare il rischio di effetti indesiderati, sia a breve (eritema, edema, desquamazione), che a lungo termine (deformità scheletriche e muscolari, turbe dell'accrescimento, turbe endocrine, fibrosi polmonare).

## **2) ALTRI SARCOMI DELLE PARTI MOLLI NON RABDO**

Sebbene nel loro complesso costituiscano il 47% dei sarcomi in età pediatrica ed il 3% di tutti i tumori solidi, tali neoplasie, appartenenti ad un gruppo estremamente eterogeneo, sono individualmente molto rare. Ciò non ha consentito, fino ad oggi, la raccolta di casistiche ampie ed omogenee, e le informazioni riguardanti il comportamento clinico e la risposta alle diverse forme di terapia sono per lo più estrapolate da studi clinici effettuati su pazienti adulti. Occorre tuttavia considerare come a volte la prognosi di un Sarcoma non rabdo sia più favorevole nell'età pediatrica, rispetto al corrispondente tumore osservato nell'adulto, e ciò ha notevoli implicazioni di ordine terapeutico. Tale differente prognosi è particolarmente evidente nei pazienti più piccoli, nei quali alcuni Sarcomi non rabdo hanno un comportamento clinico benigno e richiedono soltanto l'exeresi chirurgica.

Soltanto recentemente sono stati pubblicati i risultati preliminari del primo studio prospettico multicentrico sui Sarcomi delle parti molli non rabdo in età pediatrica, che riporta i dati relativi a 75 pazienti di età inferiore a 20 anni, osservati tra il 1986 ed il 1990. Secondo tale studio, il tipo istologico più frequente è rappresentato dal Sarcoma Sinoviale (42%), seguito dal Fibrosarcoma (13%), dall'Istiocitoma fibroso maligno (12%) e dai Tumori delle guaine nervose (Schwannoma, Sarcoma neurogenico, Neurofibrosarcoma), con un'elevata percentuale di tumori scarsamente differenziati.

La sede più frequente di localizzazione del tumore primitivo era rappresentata dagli arti (65%), soprattutto inferiori, dal tronco (28%), con un'elevata incidenza di sarcomi sinoviali localizzati agli arti (93%).

Tali neoplasie si presentavano generalmente come una massa non dolente; in seguito si evidenziavano, a volte, sintomi legati alla invasione di tessuti vicini (paralisi dei nervi cranici, coinvolgimento motorio e/o sensitivo di un nervo periferico, sintomi da compressione sul parenchima polmonare, sull'apparato gastrointestinale o genitourinario).

L'estensione della malattia alla diagnosi era correlata con la sede primitiva del tumore: nel 70% dei casi la neoplasia era localizzata, nel 9% aveva un'estensione regionale, nel 21% era disseminata. Il 78% dei pazienti con tumore a sede addominale si presentava alla diagnosi con malattia in stadio avanzato (Stadio III- IV), mentre le lesioni a sede toracica tendevano ad avere una estensione regionale e quelle localizzate agli arti erano osservate per lo più in stadio precoce.

Il trattamento dei Sarcomi delle parti molli non rabdo è problematico; infatti, sebbene sia riconosciuto il ruolo fondamentale dell'exeresi chirurgica del tumore, rimane controversa l'utilizzazione della Chemioterapia e della Radioterapia post-operatoria. La strategia terapeutica ottimale deve tenere conto della sede primitiva del tumore e della sua estensione, ma non esistono dati riguardanti il confronto dei diversi tipi di trattamento in "trial" clinici randomizzati, dato l'esiguo numero di pazienti di età inferiore a 20 anni e l'eterogeneità dei tipi istologici compresi nel gruppo dei Sarcomi non rabdo.

### **Fibrosarcoma**

E' uno dei più comuni Sarcomi non rabdo. Istologicamente, è costituito da cellule fusiformi, con caratteristica distribuzione a "spina di pesce" o riunite in fasci che si intrecciano tra loro. A volte può essere difficile distinguerlo da altre lesioni benigne (fascite nodulare, pseudotumore infiammatorio) o da tumori maligni (neurofibrosarcoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma sinoviale).

Presenta due picchi di incidenza: uno in età neonatale o nella prima infanzia (Fibrosarcoma congenito) ed uno in pazienti di 10-15 anni di età. Il comportamento clinico nelle due fasce di età è diverso, benigno nei pazienti più piccoli, più aggressivo nei pazienti di età superiore a 10 anni. Da ciò consegue che i Fibrosarcomi congeniti, nonostante le caratteristiche istologiche di malignità, devono essere trattati come tumori benigni, con chirurgia non mutilante, allo scopo di preservare strutture importanti sia dal punto di vista estetico che funzionale. Una eventuale recidiva, ai margini dell'exeresi, può essere sottoposta a reintervento, con prognosi favorevole. Nei pazienti di età superiore a 10 anni, al contrario, la chirurgia deve essere più aggressiva, eventualmente mutilante (p. es. amputazione), data l'elevata frequenza di recidive, associate con disseminazione della malattia, mentre non è definitivamente chiarito il ruolo della Chemioterapia e della Radioterapia in fase pre e post-operatoria.

### **Sarcoma Sinoviale**

Interessa prevalentemente la seconda infanzia e l'età adulta ed è localizzato più frequentemente agli arti inferiori (ginocchio, coscia).

Istologicamente, presenta la peculiare caratteristica di una differenziazione in due elementi distinti: uno stroma fibroso a cellule fusiformi, indistinguibile dal fibrosarcoma, ed una componente ghiandolare epiteliale.

Il comportamento biologico del sarcoma sinoviale è simile a quello delle forme più aggressive di fibrosarcoma, con recidive locali e disseminazione frequente e precoce.

Il trattamento di scelta consiste nell'exeresi radicale della neoplasia, mentre la Radioterapia può essere utilizzata, in fase post-chirurgica, può essere utilizzata per il controllo locale della malattia, tenendo presenti gli effetti indesiderati a breve e lungo termine, particolarmente evidenti in un organismo in accrescimento. In generale, nei pazienti più piccoli, in caso di tumore adiacente ai centri di crescita dell'osso, se non è possibile un'exeresi radicale, è preferibile l'amputazione ad un'exeresi incompleta ed alla Radioterapia a dosi elevate, necessaria per il controllo locale della malattia.

### **Neurofibrosarcoma**

Istologicamente simile al fibrosarcoma, ha in realtà un comportamento biologico molto più aggressivo ed un quadro istologico caratterizzato da cellule di dimensioni e forma più eterogenea e dall'assenza di una distribuzione a "spina di pesce".

E' frequentemente associato a Neurofibromatosi; la sede primitiva del tumore è rappresentata, in ordine di frequenza, dagli arti, dal retroperitoneo, dal tronco.

L'exeresi chirurgica del tumore ha un ruolo fondamentale nel trattamento del Neurofibrosarcoma e può essere associata a Radioterapia in fase post-operatoria, in presenza di residui microscopici. La Chemioterapia, invece, non ha ancora un ruolo chiaro nel trattamento di questa neoplasia, dato che nessuna associazione chemioterapica si è dimostrata finora efficace nell'influenzare la durata della sopravvivenza libera da malattia in pazienti in stadio avanzato.

Tabella 1. **Classificazione dei Tumori dei tessuti molli non rabdo.**

#### I. TESSUTO FIBROSO

- A. Fibromatosi
  - Amartoma fibroso
  - Miofibromatosi
  - Fibromatosi colli, Fibromatosi digitale infantile
  - Fibroblastoma a cellule giganti
  - Fibromatosi ialina, Fibromatosi aggressiva infantile
  - Fibroma aponevrotico calcifico
- B. Benigni- Fibroma
  - Fascite nodulare
  - Angiofibroma giovanile naso-faringeo
- C. Maligni
  - Fibrosarcoma congenito ed infantile
  - Fibrosarcoma post-irradiazione

#### II. TUMORI FIBROISTIOCITOSI

- A. Benigni- Dermatofibroma
  - Xantogranuloma giovanile
- B. Intermedi
  - Dermatofibrosarcoma protuberans
- C. Maligni
  - Istiocitoma fibroso maligno angiomatoide

#### III. TESSUTO ADIPOSO

- A. Benigni- Lipoblastoma e lipoblastomatosi
  - Lipoma sottocutaneo
  - Lipoma intramuscolare
- B. Intermedi
  - Angioendotelioma papillare endovascolare maligno
  - Emangiopericitoma infantile
- C. Maligni
  - Angiosarcoma

#### V. TUMORI VASCOLARI LINFATICI

- A. Benigni
  - Linfangioma
- B. Maligni
  - Linfangiosarcoma

#### VI. TUMORI VASCOLARI EMATICI

- A. Benigni
  - Angioma capillare giovanile
  - Granuloma piogenico
  - Angioma intramuscolare
  - Glomangioma
  - Iperplasia papillare endoteliale endovascolare

#### VII. TUMORI SINOVIALI

- A. Benigni
  - T. a cellule giganti dei tendini (localizzato, diffuso)
- B. Maligni
  - Sarcoma sinoviale monofasico o bifasico
  - T. maligno a cellule giganti dei tendini

#### VIII. TUMORI DELLE GUAINA NERVOSE

- A. Benigni
  - Neurinomi
  - Neurofibromi
  - Mixoma dei nervi periferici
- B. Maligni
  - Schwannoma maligno

#### VIII. TUMORI NEUROECTODERMICI PERFERICI

#### IX. ISTOGENESI INCERTA

- A. Benigni
  - Mioblastoma a cellule granulose
- B. Maligni
  - Sarcoma alveolare, Sarcoma a cellule chiare, Sarcoma Ewing extraosseo
  - Tumore rabdoide extrarenale

Tabella 2. Segni e sintomi in rapporto alla sede di origine del RMS.

TESTA-COLLO	<i>Tumefazione, cefalea, dolore;</i> - Orbita: Proptosi, deficit movimenti extraoculari, riduz. visus, tumefazione palpebrale; - Rinofaringe: Ostruzione nasale, epistassi, rinolalia, paralisi dei nervi cranici; - Faccia-guancia: Trisma, paralisi nn. cranici, parestesie; - Collo: Posizione anomala; - Orecchio medio: Secrezione ematica o purulenta, Paresi dei nervi cranici; - Laringe: Tosse pertussoide, infezioni.
TRONCO	<i>Massa generalmente indolore.</i>
TRATTO GENITO-URINARIO	Ritenzione urinaria, ematuria, perdite ematiche vaginali, infezione vie urinarie, massa.
ARTI	<i>Massa, generalmente indolore.</i>

Tabella 3. Stadiazione dell'Intergroup RMS Study.

GRUPPO I.	Tumore localizzato, completamente asportato, con conferma microscopica (linfonodi regionali non infiltrati dal tumore) a. Confinato al muscolo o organo di origine b. Tumore estendentesi per contiguità oltre il muscolo o organo di origine.
GRUPPO II.	Tumore macroscopicamente asportato, ma con residui microscopici (linfonodi infiltrati o non infiltrati).
GRUPPO III.	Tumore incompletamente asportato o solo biopsiato, con residui macroscopici.
GRUPPO IV.	Tumore con metastasi presenti alla diagnosi (polmoni, fegato, ossa, midollo osseo, SNC, linfonodi a distanza, muscolo distante dal tumore primitivo).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Andrassy R. J., Corpon C., Hays D., et al.: *Extremity Sarcomas: An Analysis of Prognostic Factors from The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III*. J. Pediatric Surg 31: 191, 1996.
- 2) Andrassy R. J., Hays D. M., Raney R. B., et al.: *Conservative Surgical Management of Vaginal and Vulvar Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Report from The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III*. Pediatric Surg., 30: 1034, 1995.
- 3) L. Antoniello, G. Cecchetto, M. Carli, P. Dall'igna, G. Bisogno, C. Boglino, G. Sotti, C. Gigante, M. Guglielmi: *Trattamento dei residui microscopici dopo chirurgia iniziale nei Sarcomi delle Parti Molli: Analisi dello Studio Cooperativo Rms 88*. Atti " 24° Cong. Naz. Aieop", Giugno 1997, Bologna. C.S.H. Ed., 45, 1997.
- 4) Arndt C., B. Morgenstern, D. Hawchins, et al.: *Renal function following combination chemotherapy with ifosfamide and cisplatin in patients with osteogenic sarcoma*. Med. and Ped. Onc 32: 93-96 (1999).
- 5) Cakmak O., Karaman A. et Al. : *Paratesticular Rhabdomyosarcoma in a Neonate*. J. of Ped. Surg., 35, 4, 605, 2000.
- 6) Camargo A., Regiane Salateo, et al.: *Unusual Clinical Evolution of a Paratesticular Alveolar Rhabdomyosarcoma in Child*. Med. And Ped. Onc., 33, 422, 1999.
- 7) Cecchetto G., M. Guglielmi, M. Carli: *A Primary Rescision: The Experience Of The Italian Cooperative Study Rms 88*. Olgahospital Ed., 2: 1997.
- 8) Cecchetto G., Guglielmi M., Inserra A., et Al.: *Primary Re-excision: The Italian Experience in Patients with Localized Soft-Tissue Sarcomas*. Ped. Surg. International 7, 17, 732, 2001.
- 9) P. Durantem, A. Dilley A. V., Patel D. L., Hicks M. J.: *Lipoblastoma: pathophysiology and surgical management*. J. of Ped. Surg., 36, 1, 229, 2001.
- 10) Collins M. H., Chatten J.: *Lipoblastoma/Lipoblastomatosis: A clinicopathologic study of 25 tumors*. Am. J. Surg. Pathol. 34: 1131-1137, 1997.
- 11) Cecchetto G., M Guglielmi: *Fibrosarcoma in Pediatric Age. Results of the Italian Cooperative Studies (1979-1995)*. Journal of Surgical Oncology, 78: 225-231, 2001.
- 12) Corpon C. A., Andrassy R.J., Hays D.M., et al.: *Conservative Management of Uterine Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Report from The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III and IV Pilot*. J. Pediatric Surg., 30: 942, 1995.
- 13) Crist W., Gehan E.A., Ragab A.H., et al.: *The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*. J. Clin. Oncol., 13: 610, 1995.
- 14) Felix C.A., Kappel C.C., et al.: *Frequency and Diversity of p53 Mutations in Childhood Rhabdomyosarcoma*. Cancer Res, 52: 2243, 1992.
- 15) Guglielmi M., Siracusa F., Cecchetto G., Boglino C., Federici F., Leggio A., Carli M.: *Role of Second-Look Operation (SLO) for Children in Group III Soft Tissue Sarcoma (STS): Experience of the Italian Cooperative Study RMS 88*. Med. Ped. Onc., 18: 413, 1990.
- 16) Hayes-Jordan A.A., Spunt S.L. et Al. : *Non Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas in Children: Is Age at Diagnosis an Important Variable?* J. of Ped. Surg., 35, 6, 984, 2000.
- 17) Mauer H.M., Beltangady M., Gehan E.A., et al.: *The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study I: A Final Report*. Cancer 61: 209, 1988.
- 18) Miller G. G., Yancher N. L., et al.: *Lipoblastoma and liposarcoma in children: An analysis of 9 cases and a review of the literature*. Can. J. Surg. 41: 455-458, 1998.
- 19) Neville H.L., Andrassy R.J. et Al. : *Preoperative Staging, Prognostic Factors and Outcome for Extremity Rhabdomyosarcoma: A Preliminary Report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991 – 1977)*. J. of Ped. Surg., 35, 2 317, 2000.
- 20) Spunt S.L., Lobe T.E. et Al. : *Aggressive Surgery is unwarranted for Biliary Tract Rhabdomyosarcoma*. J. of Ped. Surg., 35, 2, 309, 2000.
- 21) Walterhouse D. O., M. L. Hoover, et al.: *High dose chemotherapy followed by peripheral blood stem cell rescue for metastatic Rhabdomyosarcoma: esperienza at Chicago Children's Memorial Hospital*. Med and Ped Onc 32: 88-92, 1999.
- 22) Jaffe N., P. Pearson, et al.: *Methacronous Primary Osteosarcoma Following Therapy*. Med and Ped Onc, 39, 4: 228, 2002.
- 23) Wozniac W., M. Rychowska-Pruszyńska, et al.: *Quality of Life in Children With Osteosarcoma after the End of Treatment*. Med and Ped Onc, 39, 4: 229, 2002.

# I TUMORI EPATICI

I tumori epatici primitivi rappresentano un gruppo abbastanza eterogeneo di neoplasie rare in età pediatrica, con una incidenza dello 0,5-2% e con una netta prevalenza della incidenza di forme maligne rispetto a quelle benigne (70% vs 30%).

In Italia si aggira sui 15 nuovi casi l'atteso annuo per queste neoplasie, caratterizzate, sino a qualche anno fa, da cattiva prognosi a causa della loro rarità e quindi della scarsa conoscenza della loro biologia nonché del non idoneo trattamento, che è stato per molti anni soltanto chirurgico.

La classificazione si basa essenzialmente sulle caratteristiche istologiche ed è rappresentata, unitamente alle percentuali di incidenza, nella tabella seguente:

Tumori benigni	Forme vascolari	50%
	Amartomi mesenchimali	22%
	Adenomi	6%
	Iperplasie nodulari	6%
	Altri	16%
Tumori maligni	Epatoblastoma	55%
	Epatocarcinoma	35%
	Sarcomi	10%

## Tumori Benigni

Queste forme, a maggiore incidenza nei primissimi anni di vita, sono per lo più di tipo vascolare ed assumono rilievo clinico a causa delle dimensioni raggiunte o delle complicanze determinate: "occupazione di spazio" con note da compressione biliare per es., oppure grave anemizzazione da sequestro ematico e successive alterazioni della cascata coagulativa.

A prescindere dalle altre lesioni benigne, particolare menzione merita sicuramente l'EMANGIO-ENDOTELIOMA (EE), rara neoplasia vascolare, a maggiore incidenza nei primi sei mesi di vita, che riveste una certa importanza clinica per le problematiche diagnostiche e per quelle terapeutiche.

Infatti, a diagnosi confermata, il trattamento eventuale è da conformare alle sue eventuali complicanze: il possibile aumento di dimensioni del tumore, oltre alle sindromi da "occupazione di spazio", determina un vero e proprio sequestro ematico, con quadri clinici di anemia grave, deplezione dei fattori coagulativi con sindromi emorragiche, fino alla più temibile insufficienza congestizia da effetto fistola artero-venosa (Sindrome di Kasaback-Merrit).

Lo EE prende origine dalle cellule endoteliali e può raggiungere dimensioni variabili da alcuni mm a 20-25 cm di diametro e può presentarsi come lesione unica, più frequentemente, o multipla.

Macroscopicamente la lesione è ben delimitata dal parenchima epatico circostante, priva di capsula, a superficie dura, di colore grigio-rossastro, mentre le lesioni multiple hanno una consistenza più molle ed un colore rosso-giallastro.

Istologicamente si distinguono due varianti di EE: il primo tipo è costituito da canali vascolari ordinati, fiancheggiati da un singolo strato di cellule endoteliali, mentre nel secondo tipo le cellule endoteliali, più atipiche e meno uniformi, delimitano canali vascolari larghi e tortuosi.

In molti casi il riscontro della lesione può essere del tutto fortuito durante un esame condotto per altri motivi. Se presenti, gli angiomi cutanei possono essere causa di sospetto diagnostico, a causa della frequente associazione.

La compressione esercitata dal tumore sui dotti biliari intraepatici può essere responsabile di ittero e di sintomi dispeptici. Più raramente la neoplasia può manifestarsi con un quadro acuto da shunt artero-

venoso (tachicardia, tachipnea e cardiomegalia), con anemia microangiopatica, con emoperitoneo da rottura della lesione o con i segni di una coagulopatia da consumo.

I dati di laboratorio sono scarsamente specifici mentre le metodiche per imaging consentono di valutare le dimensioni della lesione ed i suoi rapporti con il parenchima epatico circostante: l'ecografia evidenzia la massa come scarsamente ecogena o anecogena, con piccoli sepimenti iperecogeni all'interno:

La TAC con mezzo di contrasto o meglio la RMN possono mettere in evidenza un anello di rinforzo periferico e centralmente una area ipodensa: è caratteristica l'assunzione del mezzo di contrasto da parte di queste lesioni che si andranno opacizzando in maniera centripeta e graduale.

L'importanza diagnostica dei livelli di aFP (proteina serica universalmente riconosciuta quale marker delle neoplasie epatiche) in pazienti con EE è molto controversa: in letteratura si riscontrano EE con livelli di aFP assolutamente normali, raramente aumentati o costantemente aumentati.

Rimane in discussione il quesito se questa globulina, normalmente sintetizzata dal sacco vitellino prima e dal fegato fetale successivamente, nei pazienti con EE sia sintetizzata dal parenchima epatico circostante la lesione in via di rigenerazione dopo necrosi oppure dalla neoplasia stessa.

I livelli di aFP risultano più elevati nei neonati ed inoltre pare non vi sia alcuna relazione tra livelli di aFP e dimensioni ed istologia dell'EE. In realtà è possibile riconoscere due sottotipi di aFP, le cui caratteristiche biochimiche sono differenziabili in rapporto alla quantità di carboidrati; infatti la sintesi di queste due varianti dipende dai differenti livelli di glicosidasi presenti nel fegato normale e nel fegato con tumore: nelle proliferazioni benigne e nelle rigenerazioni epatiche è possibile riscontrare una aFP non completamente glicosilata.

La maggiore conoscenza della storia naturale di queste lesioni è di notevole importanza per un corretto approccio: di norma ad un periodo di rapida crescita segue la maturazione ed infine l'involutione e la regressione, di cui in verità solo pochi casi sono stati documentati.

Come già riportato, tra le possibili complicanze della neoplasia è la rottura spontanea della massa (5%), che può portare alla morte del paziente nel 2,5% dei casi, mentre la degenerazione maligna è da escludere.

Sulla base di queste considerazioni e con l'evolversi delle nuove metodiche diagnostiche, sempre minore attuazione trova la biopsia chirurgica, la cui finalità diagnostica è stata ampiamente sostituita dall'uso combinato di ecografia, TAC e/o RMN.

Allo stato attuale esistono diverse modalità per il trattamento di questa neoplasia. Sulla reale efficacia dell'uso di steroidi o della terapia radiante non vi è uniformità di vedute, motivo per cui non vengono di norma utilizzate.

La legatura o l'embolizzazione dell'arteria epatica, particolarmente efficaci nel bloccare sanguinamenti massivi e nel migliorare la sintomatologia, hanno scarsa efficacia nel trattamento a lungo termine e trovano limitate indicazioni nel neonato.

Il trattamento ideale per queste lesioni vascolari benigne rimane la asportazione chirurgica che necessita però di precise indicazioni: che la lesione, unifocale o multifocale e limitata in ogni caso ad un solo lobo epatico, per l'insorgere di qualcuna delle già menzionate complicanze, dia clinicamente segni di sé, con spiccata anemizzazione, o con insufficienza cardiaca congestizia da shunt A-V, o con la presenza di una sintomatologia addominale (nausea, vomito, distensione).

Astraendo dai rischi di una epatectomia effettuata nel neonato o nel lattante, determinati sia dalla resezione in sé che soprattutto dalle complicanze intra e postoperatorie ad essa legate, le problematiche assistenziali vertono principalmente su queste possibili complicanze, prima fra tutte la coagulopatia da consumo.

Superato il rischio grave della emorragia intraoperatoria, il paziente sottoposto a resezione epatica necessita di efficace intervento intensivo, volto alla prevenzione ed alla tempestiva correzione delle compli-

canze infettive e metaboliche, legate alla ipoglicemia, ipoalbuminemia, ipofibrinogenemia, deficit dei fattori vitamina K dipendenti.

Tutto questo comporta un attento monitoraggio dei parametri di laboratorio ed in particolare degli elementi della "cascata coagulativa" e dei fattori di degradazione del Fibrinogeno in un paziente, spesso di solo alcune settimane di vita, che necessita di adeguata alimentazione parenterale, comprendente il necessario apporto calorico e nutrizionale, la somministrazione di plasma fresco, di albumina, di gammaglobuline, associati ad un trattamento profilattico della coagulopatia da consumo.

I possibili deficit dei fattori della coagulazione (APTT, PT, Fibrinogeno) e la trombocitopenia sono da correggere tempestivamente.

L' AMARTOMA MESENCHIMALE è una neoplasia a maggiore incidenza nei primi due anni di vita, caratterizzata da una lente evoluzione ed il cui riscontro clinico può essere del tutto fortuito o determinato dalla evidenza di massa addominale.

La tumefazione, preferibilmente a carico del lobo destro, appare di consistenza solida e mista, fornita di una capsula ben evidente.

Il quadro clinico non presenta aspetti tipici, con possibili quadri da compressione biliare e turbe dispeptiche.

La lesione non ha aspetti radiologici caratterizzanti per cui la diagnosi di certezza è esclusivamente basata sulla biopsia.

Il trattamento di elezione è quello chirurgico che se esitato in una exeresi radicale, consente la guarigione definitiva.

L' ADENOMA, rarissimo e ad apparente predilezione per il sesso femminile, sembra possa essere associato nelle ragazze alla assunzione di farmaci steroidei ed a malattie metaboliche:

Difficile la diagnosi istologica per la presenza di cordoni epatocitari che possono confusi con gli aspetti dello epatoblastoma fetale.

L'asportazione chirurgica si rende necessaria per la possibilità, non rara, di degenerazione maligna.

L'IPERPLASIA FOCALE NODULARE e quella RIGENERATIVA rientrano nel gruppo delle Lesioni Pseudoneoplastiche, caratterizzate da lesioni spesso uniche, ad aspetti diversi da quelli di una cicatrice stellata a quelli di noduli iperplastici, in ogni caso ipercogeni, spesso di riscontro occasionale o durante l'iter diagnostico per fenomeni emorragici intraepatici, peraltro non frequenti.

L'assenza di sintomatologia evidente, unitamente alla evoluzione sempre e sicuramente benigna, non richiedono la exeresi della massa, che va in ogni caso biopsata per la conferma istologica.

## **Tumori Maligni**

I tumori maligni vengono distinti generalmente in forme epiteliali e non epiteliali.

Il SARCOMA, tipico tumore non epiteliale, rappresenta il 10% delle lesioni epatiche ed è il più frequente dopo le forme epiteliali.

L'istologia è caratterizzata dalla forma embrionale indifferenziata della lesione che si presenta con aspetto cistico, tipico di malattie flogistico-parassitarie o malformative dalle quali è necessario porre diagnosi differenziale.

L'esordio clinico spesso è subdolo, caratterizzato da sintomi dispettico-dolorosi e da massa addominale.

Le metodiche di imaging non consentono diagnosi di certezza, per la quale è necessaria la biopsia.

Il trattamento si basa sulla exeresi radicale della massa, preceduta, nei casi non operabili "ab initio", dagli opportuni cicli di Chemioterapia, che rappresenta peraltro il necessario supporto post-chirurgico, secondo le direttive del Protocollo per la diagnosi e cura dei sarcomi delle parti molli in età pediatrica.



L' EPATOBLASTOMA e l' EPATOCARCINOMA, sono le forme epiteliali che hanno maggiore rilevanza clinica: non è stata dimostrata sinora nessuna differenza di incidenza tra le varie razze umane, mentre è riportata una maggiore predilezione per il sesso maschile (1,7-1,4 : 1 rispettivamente).

L' Epatoblastoma è ad appannaggio di pazienti intorno all'anno di vita mentre l' Epatocarcinoma preferisce una età media di 10 - 12 anni.

L' **Epatoblastoma** (EPB) è espressione, come la maggior parte delle neoplasie infantili, di un evento oncogenico embrionale, causa di alterazione dei normali processi di proliferazione e differenziazione tissutali tipici dell'organogenesi.

L'associazione con sindromi malformative, quali la Beckwith-Wiedeman, l'emipertrofia etc., sembrano confermare questa ipotesi, avallata dalla constatata delezione del braccio corto del cromosoma 11 anche in alcuni casi di EPB.

Questa sembra essere una delezione comune a più tumori: nel tumore di Wilms, per esempio, una espressione omozigote di due alleli mutanti del tipo recessivo (11p13 e 11p15.5) è stata dimostrata nel DNA delle cellule tumorali ma non in quelle di tessuto renale sano; parimenti la perdita della eterozigosi per alleli recessivi sull' 11p è stata notata su tessuto biotico, reimpiantato successivamente in ratto, prelevato da due pazienti con EPB, di norma eterozigoti nei loci 11p.

Recentissimi studi di biologia molecolare hanno evidenziato anche anomalie a carico del gene p53, scoperto quasi casualmente e separatamente da ricercatori francesi e israeliani nel 1979. Le funzioni del p53 all'inizio furono ritenute essere quelle di un oncogene (il p53 era presente nelle cellule tumorali) ma successivamente ricercatori canadesi ne intuirono e ne dimostrarono le funzioni di antioncogene, in grado cioè di controllare la crescita cellulare e di consentire le eventuali "autoriparazioni" del DNA danneggiato, evento questo che si accompagnerebbe a riduzione dell'attività del p53.

L'assenza o alterazioni del p53 sarebbero presenti in più del 50% delle neoplasie. Le moderne ricerche terapeutiche sono quindi indirizzate alla individuazione di sostanze che mimino l'azione del p53 da un lato e dall'altro alla possibilità di inserire nei casi a scarsa attività del gene, un nuovo gene attivo.

Anomalie dei cloni, compreso lo i ( 8q ) e la trisomia 20 sono state associate allo EPB, unitamente a sindromi malformative del SNC e disturbi del metabolismo glicidico ed una familiarità per la poliposi del colon.

E' stata inoltre confermata l'associazione con l'uso materno di contraccettivi orali e/o gonadotropine, una sindrome alcolica fetale e l'esposizione materna a vapori di alcuni metalli e derivati del petrolio. Altre anomalie quali il diverticolo di Meckel, l'ernia ombelicale, l'agenesia renale, il rene policistico, sono state riportate da parte di alcuni Autori.

L'EPB è una neoplasia epiteliale con quattro sottotipi istologici: embrionale, fetale, macrotrabecolare, anaplastico; sono presenti alcune varietà, dette "miste", nelle quali sono riscontrabili componenti epiteliali e mesenchimali.

La *forma fetale* è caratterizzata da cellule più piccole degli epatociti normali, a basso rapporto nucleo-citoplasma e non frequenti mitosi; non sono presenti strutture che ricordino quelle biliari o portali.

La *forma embrionale* presenta una cellularità con disposizione acinosa e/o trabecolare, tipica del fegato primitivo, con un rapporto nucleo-citoplasma più elevato e mitosi più frequenti.

Le *altre forme* si caratterizzano per la presenza di grosse trabecole e di imponenti fenomeni anaplastici rispettivamente mentre quelle miste sono tipizzate da cellule fusiformi, immature, frammiste ad una componente neoplastica mesenchimale ed addossate a quella epiteliale, embrionale o fetale che sia, con note di ematopoiesi extramidollare.

A prescindere dalla clinica delle possibili malformazioni associate, il tumore si manifesta con un quadro di massa addominale a carico del fegato e/o con distensione addominale; sintomi non specifici quali

la febbre, dolore addominale, perdita di peso, ittero sono rari mentre non è infrequente un quadro acuto da emoperitoneo per rottura del tumore.

Non specifici gli esami di laboratorio, ad eccezione di una quasi sempre presente piastrinosi, riferibile alla produzione di trombopoietina da parte della neoplasia mentre rimane indiscusso il ruolo della aFP quale marker biologico dell'EPB.

L' **Epatocarcinoma** (EPC), a carico di una età più avanzata, si caratterizza per la coesistenza con epatiti da virus B e/o con la cirrosi epatica e con altre malattie dell'organo quali la galattosemia, la glicogenosi I, la tirosinemia, l'atresia delle vie biliari etc.

Di recente l' EPC è stato correlato ad alterazioni di geni (PiZ) controllori della biosintesi della Alfa-1-antitripsina, inibitore proteico tra i più importanti: nella variante eterozigotica fenotipica (PiMZ) si determina una riduzione del 50-60 % del tasso dell'inibitore proteico, con una determinante diminuzione del suo ruolo antioncogenico.

Recentissimi studi di biologia molecolare hanno evidenziato anomalie a carico del gene p53 anche per questa forma.

Non vi sono sostanziali differenze dalle forme dell'adulto nella istologia dell'EPC: in genere si presenta esteso (unifocale o multicentrico), con aree di necrosi ed emorragia, senza una vera e propria capsula.

La caratteristica istologica è data dalla presenza di cellule più grandi dei normali epatociti, ampie trabecolature, con grossi nuclei e numerosi mitocondri, in assenza di ematopoiesi extramidollare. La variante più frequente nel bambino è quella fibrolamellare, con una struttura trabecolare o a larghi noduli, frammisti a cellule epiteliali separate da fibre parallele di abbondante tessuto stromale.

La clinica è caratterizzata dalla presenza di massa epatica, spesso in associazione con vomito, calo ponderale e ittero. Non sembra rivestire un ruolo importante il dosaggio della aFP, elevato soltanto nel 50% dei casi.

Le indagini strumentali consentono di definire le dimensioni, la natura della massa ed i suoi rapporti con le strutture limitrofe.

Per quanto riguarda la Stadiazione, importante valutazione ai fini terapeutici, non vi è ancora uniformità di opinioni: da una parte alcuni gruppi propendono per una stadiazione determinata dagli esiti della chirurgia, mentre la Società Internazionale di Oncologia Pediatrica propende per una valutazione dell'estensione neoplastica risultato dello studio strumentale dei segmenti epatici occupati.

L'obiettivo della terapia dei tumori epatici è rappresentato dalla resezione chirurgica, pur se soltanto nella metà dei casi circa, è possibile prevedere una exeresi radicale, che statisticamente rappresenta la guarigione per il 60% degli EPB e del 30% degli EPC.

Negli ultimi anni, espressione del diversificarsi dell'atteggiamento terapeutico, si è sempre più riconosciuto un ruolo importante alla Chemioterapia prechirurgica nei casi non sottoponibili ad exeresi radicale ab initio, con ottimi risultati specialmente per gli EPB.

L'uso di Cisplatino o Carboplatino, Adriamicina, Doxorubicina, Ifofosfamida è entrato oramai nei piani terapeutici protocollari, anche per le forme eradicabili e dopo biopsia diagnostica, allo scopo di diminuire le dimensioni del tumore, reso inoltre meno fragile e vascolarizzato, si da rendere più facile tecnicamente e meno gravata di complicanze la resezione chirurgica.

L'atto chirurgico si traduce essenzialmente in una lobectomia, più frequentemente, o in una resezione atipica mentre soltanto casi particolari possono richiedere interventi estesi a più segmenti, come per i pazienti poco o non responsivi alla chemioterapia.

Astraendo dalle tecniche chirurgiche di resezione epatica, agevolate oggi dall'uso di strumentario particolare come il laser, bisturi ad ultrasuoni etc., e basate essenzialmente sulla digitoclasia, accompagnata o meno dalla ecografia peroperatoria, è opportuno ricordare come la rigenerazione del restante parenchima epatico avviene in tempi brevi, in relazione anche ai tempi chemioterapici, ed in maniera fisiologica.

La radioterapia e lo stesso trapianto non trovano oggi ed in età pediatrica ruolo definito e definibile per il futuro: i risultati non eccellenti nell'adulto, la scarsità di donatori pediatrici praticamente e concettualmente la tendenza a riservare la donazione a pazienti non oncologici hanno ristretto di molto le esperienze e le indicazioni.

La chirurgia riveste inoltre un ruolo importante per il trattamento delle lesioni a distanza, per le quali è previsto anche un approccio ripetuto nei casi eradicabili senza danni di organo e/o poco responsivi alla chemioterapia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Branchereau S., D. Parient, et al.: *Surgical Treatment of Hepatoblastoma after Chemotherapy*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 239, 2000.
- 2) Cecchetto G., Siracusa F., Guglielmi M.: *Tumori epiteliali maligni del fegato: risultati dello Studio multicentrico nazionale HEPA-88*. Rass. It. Chir. Ped. 2, 1, 1991.
- 3) Cecchetto G., Perilongo G., Siracusa F., Boglino C., Guglielmi M.: *Neoplasie epiteliali maligne del fegato in età pediatrica: analisi dello Studio cooperativo nazionale HEPA-88*. Rass. It. Chir. Ped., 34, 7, 1992.
- 4) Dower N.A., Smith L.J., et al.: *Experience With Aggressive Therapy in Free Children with Unresectable Malignant Liver Tumors*. Med. and Ped. Onc. 34: 132-135, 2000.
- 5) Fuchs J., J. Rydzynski, H. Hecher, et al.: *The Influence of Pre-operative Chemotherapy and Surgical Technique in the Treatment of Hepatoblastoma-A report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94*. Eur. Jour. of Ped. Surg. 12: 255, 2002.
- 6) Fuchs J., Habild G. et al.: *Paxlitaxel: An Effective Agent in the Treatment of Xenotransplanted Hepatoblastoma*. Med. And Ped. Onc., 3, 209, 1999.
- 7) Fuchs J., D.V. Schweinitz et al.: *Acute respiratorie distress syndrom following resection of a mesenchymal Hamartoma of the liver*. Med and Ped. Onc. 32: 151-153, 1999.
- 8) Glick R.D., Nadler E.T. et Al. : *Extended Left Hepatectomy (left hepatic trisegmentectomy) in Childhood*.J. of Ped. Surg., 35, 3, 303, 2000.
- 9) Guglielmi M., Perilongo G., Cecchetto G., Siracusa F., Rondelli A., Lanino P.: *Rationale and Results of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP): Italian Pilot Study on Childhood Hepatoma: Surgical Resection D'Emblee or After Primary Chemotherapy?* J. of Surg. Oncol. Suppl. 3: 122, 1993.
- 10) Khalid S., J. B. Otte, D. Alberti, et al.: *Are Children with non-Resectable Epithelioid Hemangiothelioma (EH) of Liver Good Candidates for Transplantation?* Med. and Ped. Onc. 39, 4: 240, 2000.
- 11) Kim Dae-Yeon, Ki-Hong Kim, Sung-Eun Young, et al.: *Undifferentiated (Embryonal) Sarcoma of the Liver: Combination Treatment by Surgery and Chemotherapy*. J. Ped. Surg., 37, 10, 1419, 2002.
- 12) Kim E.S., Soffer S.Z., et al. : *Distinct response of experimental Neuroblastoma to combination anti-angiogenic strategies*. J. Ped. Surg., 37, 518, 2002.
- 13) Matsusaka S. Nakasho K. Et Al.: *Inhibition by an Angiogenesis Inhibitor, TNP-470 , of a Human Hepatoblastoma Heterotransplanted into Nude Mice*. J. of Ped. Surg., 35, 8, 1198, 2000.
- 14) McKrudeen K.W., Yokoi A., et al.: *Topotecan is anti-angiogenic in experimental hepatoblastoma*. J. Ped. Surg., 37, 6, 857, 2002.
- 15) Passmore S.J. et Al.: *Prolonged Survival Following Multiple Thoracotomies for Metastatic Hepatoblastoma*. Med. Ped. Onc., 24, 58, 1995.
- 16) Perilongo G., et Al.: *Pre-operative Chemotherapy for Non Metastatic Childhood Hepatoblastoma and Hepatocellular Carcinoma*. Pilot Study on Carboplatin and Doxorubicin, HEPA-93. 1994.
- 17) Perilongo G., et Al.: *Tumori epatici. Generalità e risultati del Protocollo Italiano*. Atti "72nd Course: Surgical Paediatric Pathology Recent Trends on Diagnosis, Biotechnology, Treatment. 4<sup>th</sup> Course". Erice 1994. Priulla Ed. Palermo, 86, 1994.
- 18) Ravindra K.V., Cullinane C., et al.: *Long term survival after spontaneous rupture of a malignant rhabdoid tumor of the liver*. J. of Ped. Surg., 37, 10, 1488 2002.
- 19) D. Schweinitz, J. Fuchs, et al.: *The Occurrence of Liver Growth Factor in Hepatoblastoma*. Eur. Jour. of Ped. Surg., 8, 133, 1998.
- 20) Snajdauf J., M. Rygl, et al.: *The Role of Surgery in Improved Survival Rate in Children with Hepatoblastoma*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 239, 2000.
- 21) O'Sullivan M.J., Swanson P.E., et al.: *Undifferentiated embryonal Sarcoma with unusual features arising within mesenchymal amartoma of the liver: report of a case and review of the literature*. Pediatr. Dev. Pathol 4: 482, 2001.
- 22) Superina R, D. Bambini, R. Filler, et al.: *A New Thecnique for Resecting Unresectable Liver Tumours*. Eur. Jour. of Ped. Surg 35, 1294, 2000.
- 23) Towu E., Boxer G., et Al. : *In-vitro Uptake of Radioactive Lipiodol I-131 and I-125 by Hepatoblastoma: Implications for Targeted Radiotherapy*. Ped. Surg. International 8, 17, 609, 2001.
- 24) Udatsu Y., Kusafuka T., et Al. : *High Frequency of  $\beta$ -catenin Mutations in Hepatoblastoma*. Ped. Surg. International 7, 17, 508, 2001.
- 25) Vos A.: *Liver Tumors: International Experience*. Atti "72nd Course: Surgical Paediatric Pathology Recent Trends on Diagnosis, Biotechnology, Treatment. 4th Course". Erice 1994. Priulla Ed. Palermo, 96, 1994.

## I TUMORI GERMINALI PEDIATRICI

I più recenti studi embriologici ed anatomopatologici hanno consentito di conoscere e classificare i Tumori a Cellule Germinali (Tcg), gruppo abbastanza eterogeneo di neoplasie, conosciute fino a qualche anno fa con il termine generico di Teratomi. I Tcg sono neoplasie rare (3% dei tumori solidi) e, derivando dalla cellula germinale primordiale totipotente, sono capaci di differenziarsi lungo molteplici vie evolutive. La classificazione di queste neoplasie tiene conto del momento differenziativo-evolutivo, prima o dopo l'inizio della maturazione gonadica (Forme non seminomatose e Forme seminomatose), durante il quale la cellula viene colpita da un input proliferativo (teratomi) o da quello neoplastico (Tcg maligni) con la formazione di neoplasie diverse per aspetti istopatologici e per comportamento biologico e clinico (fig.1).

La Classificazione dei TCG è la seguente:

- TUMORI GERMINOMATOSI (o Seminomatosi)
- TUMORI MALIGNI NON GERMINOMATOSI (o Non Seminomatosi)
  - Tumore Del Seno Endodermico (TSE) o del Sacco Vitellino
  - Carcinoma Embrionario (Ca E )
  - Corioncarcinoma (Corion Ca )
- TERATOMI
- TUMORI MISTI

Riepilogando:

1. I tumori seminomatosi (germinomi), derivanti dalla cellula germinale già avviata verso la linea gonadica, sono più frequentemente a localizzazione ovarica (disgerminoma), del mediastino anteriore, della regione pineale, del testicolo (seminoma), spesso del testicolo ritenuto;

2. I tumori non seminomatosi, sono espressione di un input neoplastico e/o proliferativo, che può colpire le cellule germinali allo stato di cellula totipotente (Carcinoma Embrionario), durante la fase extra-embrionaria (Corioncarcinoma, Yolk sac tumor) o successivamente, durante la fase di sviluppo embrionario, con esito in forme benigne (cisti dermoide, epidermoide e teratoma) o in forme maligne come il teratocarcinoma.

I teratomi, rara espressione di una proliferazione abnorme di tessuti embrionari, possono presentare componente gliale o immatura (*Teratomi Immaturi*) e vengono classificati dal grado 0 al grado 3 a seconda dell'entità di tale componente.

I *Teratomi Maturi* sono caratterizzati dalla presenza di tessuto maturo, a derivazione da tutti e tre i foglietti embrionari (Vedi).

E' da rilevare che sono frequenti le forme miste in particolare delle forme maligne; infatti circa il 20% di queste forme non sono facilmente ben definibili per la presenza di componenti di varie architetture istologiche, rinvenibili in neoplasie a carico di stipiti cellulari che, come già detto, seguono una via evolutiva multiforme.

Un aspetto biologico importante dei tumori germinali è il fatto che, almeno le forme maligne, secernono alfa fetoproteina (aFP) e/o la frazione beta della gonadotropina corionica (bHCG), che si rilevano nel siero dei pazienti.

La riduzione dell'attività neoplastica si manifesta con dimezzamento (7 gg) e progressiva riduzione fino all'azzeramento dei valori sierici di tali markers.

Poco o nulla si conosce ad oggi della biologia di queste neoplasie e della loro associazione con sindromi malformative complesse, a prescindere dalla presenza, peraltro saltuaria, di schisi del rachide in casi di teratoma sacrococcigeo. E' stata riferita la presenza di tumore germinale in portatore di sindrome di Klinefelter e la contemporanea incidenza in due gemelline omoovulari ed in madre e figlia. La forma più frequente appare il teratoma maturo, seguito dal tumore del seno endodermico o yolk sac tumor, dal teratoma immaturo, dalle forme miste, dal carcinoma embrionario e dal seminoma. La sede di questi tumori è praticamente rappresentata dalla linea di migrazione delle cellule germinali primitive, che con un processo di "invaginazione" si fanno strada lungo e parallelamente alla linea del sistema nervoso centrale. Quindi a partire dall'encefalo, giù lungo il collo, il mediastino anteriore e la sede retroperitoneale, i tumori germinali possono avere sede in una di queste tappe della loro migrazione alle gonadi.

La clinica, in molti casi, è caratterizzata dalla presenza di massa, come per esempio per le forme sacrococcigee e per le forme del collo. A prescindere dalle forme che hanno una chiara evidenza clinica, le localizzazioni retroperitoneali, come peraltro quelle mediastiniche, 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. Particolare menzione meritano le forme del collo che, nel neonato, possono determinare vere e proprie sindromi da distress respiratorio. Esame clinico e rilevamento dei comuni parametri di laboratorio, determinazione sierica dell'aFP, della bHCG, della LDH, sono i primi procedimenti diagnostici da effettuare prima della diagnostica strumentale

che si avvale dell'esame ecografico, della TAC e/o della RMN, per stabilire la sede, le dimensioni e la natura cistico-solido della massa, unitamente alla estensione ed ai rapporti della neoplasia con le strutture vicine, quali i grossi vasi (staging per immagini).

La Stadiazione adottata è una valutazione post-chirurgica e che fa quindi riferimento agli esiti della chirurgia:

Stadio I	Tumore asportato completamente, senza metastasi
Stadio II	a: Tumore con estensione loco-regionale, ma asportato completamente; linfonodi neg. b: Tumore con estensione loco-regionale, ma asportato completamente; linfonodi pos.
Stadio III	a: Resezione con residui micro.; linfonodi pos. o neg. b: Resezione con residui macro; linfonodi pos. o neg.; Tumori ovarici: ascite tumorale c: Biopsia chirurgica, tumore non resecabile
Stadio IV	Presenza di metastasi a distanza

Il trattamento non può, come avviene per tutte le neoplasie, non essere differenziato a seconda del tipo di lesione e della stadiazione.

Schematicamente le forme localizzate sono trattate con la exeresi chirurgica e la Chemioterapia, con schemi diversi adattati al tipo (teratomi immaturi o forme maligne) ed alla risposta al trattamento (terapia di salvataggio). Le forme diffuse non eradicabili ab initio, dopo la biopsia chirurgica sono sottoposte a cicli di Chemioterapia e successiva chirurgia, con lo scopo di una exeresi radicale sempre conservativa. La cosiddetta terapia di salvataggio (dosi maggiori e più frequenti di farmaci e chirurgia anche demolitiva) sono riservate a quelle forme non responsive al trattamento precedente.

Per completezza per quanto riguarda le forme a sede testicolare si rimanda al capitolo relativo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Adzick N.S., Crombleholme T.M. et Al. : *A Rapidly Growing Foetal Teratoma*. Lancet, 349, 538, 1997.
- 2) Altman R.P., Randolph J.G. et Al. : *Sacrocoxygeal Teratoma: American Academy of Paediatrics Surgical Section Survey*. J. of Ped. Surg., 9, 389, 1978.
- 3) Bilmire D., Binocur C. et Al. : *Malignant Mediastinal Germ Cell Tumours: An Intergroup Study*. J. of Ped. Surg., 1, 36, 18, 2001.  
4) Blohm M.E., et Al. : *Alpha-1-Fetoprotein (AFP) Reference Values in Infants up to Two Years of Age*. Ped. Hoemat. Onc., 15, 12, 1998.
- 5) Cakmak O., Senel E. et Al. : *Ileal Teratoma with Multiple Congenital Anomalies*. J. Ped. Surg., 35, 9, 1370, 2000.
- 6) Cataliotti F., Siracusa F. et Al. : *Neoplasie Solide – Tumori a Cellule Germinali*. F. Cataliotti – Elementi di Chirurgia Pediatrica, Piccin ed., 413, 1998.
- 7) Doi O., Itoh F. et Al. : *Mature Teratoma Arising in Intraabdominal Undescended Testis in an Infant with Previous Inguinal Exploration: Case Report and Review of Intraabdominal Testicular Tumours in Children*. Eur. J. of Ped. Surg., 8, 37, 1236, 2002.
- 8) Elmasalme S., Giacomantonio M. et Al. : *Congenital Cervical Teratoma in Neonates: Case Report and Review*. Eur. J. of Ped. Surg., 4, 10, 252, 2000.
- 9) Gobel U., Calaminus G. et Al. : *Teratomas in Infancy and Childhood*. Med. and Ped. Onc., 31, 1, 8, 1998.
- 10) Graf J. L., Honsely H. T. et Al. : *A Surprising Histological Evolution of Preterm Sacrocoxygeal Teratoma*. J. of Ped. Surg., 33, 177, 1998.
- 11) Gupta D.K., Srinivas M. et Al. : *Gastric Teratoma in Children*. Ped. Surg. Intern., 16, 329, 2000.
- 12) Kubo M., Iwashita K. et Al. : *Advanced Ovarian Dysgerminoma Showing High Serum Level of Neurone Specific Enolase (NSE)*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 279, 2000.
- 13) Lo Curto M., Siracusa F. : *Tumori a cellule germinali*. Protocollo AIEOP "Tcg 91" e Protocollo AIEOP "Tcg 98".
- 14) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Extracranial Teratoma: An Italian Polycentric Study*. Med. and Ped. Onc., 27, 325, 1996.
- 15) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Tumori a cellule germinali in età pediatrica*. Riv. Ital. Pediatr. (IJP), 23, 404, 1997.
- 16) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Malignant Germ Cell Tumours In Childhood: The Italian Experience*. Germ Cell Tumours, IV. W.G.Jones, I. Appleyard, P. Harnden Ed., 35, 227, 1998.
- 17) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Teratoma immaturo extra cranico: risultati dello Studio cooperativo AIEOP "TCG '91"*. Atti XXIV Congr. Naz. AIEOP, Pavia 1998. Pacini Ed., 200, 1998.
- 18) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Malignant Germ Cell Tumours (MGCT) in Childhood: The Italian Experience*. Med. and Ped. Onc., 33, 3, 97, 1999.
- 19) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Failure of Treatment in Childhood Extracranial and Extratesticular Malignant Germ Cell Tumours (MGCT)*. Germ Cell Tumours, IV. W.G.Jones, I. Appleyard, P. Harnden Ed., 135, 2001.
- 20) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Extragenital Germ Cell Tumors: Results of AIEOP TCG 91/98 Protocols*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 2002.
- 21) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Tumori a Cellule Germinali in età pediatrica: fattori prognostici del Protocollo AIEOP "TCG '91"*. Atti Congresso AIEOP, 87, 2002.
- 22) 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 and Ped. Onc., 2, 68, 2003.
- 23) Marina N., Cushing B. et Al. : *Complete Surgical Excision is Effective Treatment for Children with Immature Teratomas with or without Malignant Elements? A Paediatric Oncology Group/Children's Cancer Intergroup Study*. J.C.O., 17, 2137, 1999.

- 24) Mansfield J.T. et Al. : *Bilateral Testis Tumors in Infant: Synchronous Teratoma and Epidermoid Cyst*. The J. of Urology, 153, 1077, 1995.
- 25) Misra D., Pritchard J. et Al. : *Markedly Improved Survival in Malignant Sacrococcygeal Teratomas :16 years' Experience*. Eur. J. Ped. Surg., 7, 152, 1997.
- 26) Nicholls J. et Al. : *Identical Twins with Mature Ovarian Teratomas*. Pediatr. Surg. Intern., 10, 192, 1995.
- 27) Nirasawa O. et Al. : *Reproduction-preserving Technique for Benign Cystic Teratoma of the Ovary*. Ped. Surg. Intern., 10, 126, 1995.
- 28) Parise O., De Camargo B. et Al. : *Head and Neck Teratoma in a Neonate*. Med. and Ped. Onc., 32, 3, 232, 1999.
- 29) Rescorla F., Billmire D. et Al. : *The Effect of Cysplatin Dose and Surgical Resection in Children with Malignant Germ Cell Tumors at the Sacrococcygeal Region: A Paediatric Intergroup Trial (POG 9049/CCG 8882)*. J. of Ped. Surg., 36, 1, 2001.
- 30) Schwabe J., Franche A. et Al. : *Immature Teratoma Arising from an Intra-abdominal Testis in a 5-month-Old Boy*. Med. And Ped. Onc., 35, 140, 2000.
- 31) Siracusa F., Cataliotti F. et Al. : *Testicular Tumours in Childhood. A National Report*. Ped. Surg. Int., 8, 244, 1993.
- 32) Siracusa F., Cecchetto G., et Al. : *Il ruolo della Chirurgia nel trattamento dei Tumori Germinali in età pediatrica: analisi dello Studio Cooperativo AIEOP "TCG '91"*. Rass. It. Chir. Ped., 2, 127, 1993.
- 33) Siracusa F., Cecchetto G. et Al. : *Il Teratoma ed il Chirurgo Pediatra*. Rass. It. Chir. Ped., 38, 61, 1996.
- 34) Siracusa F., Di Pace M.R. et Al. : *Il Trattamento del Teratoma: dati dal Protocollo TCG '91*. C.S.H. Ed., 70, 1995.
- 35) Siracusa F., Cecchetto G. et Al.: *Germ Cell Tumours in Children: Surgical Results of The Italian Co-operative Study "TCG '91"*. Atti "2nd European Congress of Paediatric Surgery". Madrid 1997. G.S.P. Congr. E. Imagen ed., 19, 1997.
- 36) S. Somjee and Nair R. : *Ovarian Childhood Germ Cell Tumour-Cure with BEP (Bleomycin, Etoposide, Cysplatin)*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 244, 2000.
- 37) 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. of Ped. Surg., 12, 37, 1703, 2002.
- 38) Szavay P.O., Wermers C. et Al. : *Effective Treatment of Infantile Choriocarcinoma in the Liver with Chemotherapy and Surgical Resection: A Case Report*. J. Ped. Surg., 7, 35, 1134, 2000
- 39) Wakhlu A., Wakhlu A. K. : *Head and Neck Teratomas in Children*. Ped. Surg. Int., 5-6, 16, 333, 2000.

## IL TERATOMA SACROCCOCIGEO

Il teratoma sacrococcigeo é il più frequente tumore neonatale e rappresenta più del 70% di tutti i Teratomi.

I Teratomi sono neoplasie benigne che costituiscono il 50% circa dei Tumori a Cellule Germinali e sono l'esito di un imput proliferativo sulle cellule germinali avviate verso la maturazione embrionaria (vedi).

Queste neoplasie benigne hanno trovato, come già detto, la giusta collocazione nella classificazione degli istotipi germinali. Sino a qualche anno fa alcune forme di tumori germinali venivano etichettate come teratomi maligni.

Oggi, grazie alle nuove acquisizioni embriogenetiche, é stato possibile chiarire che sono invece esito di inclusioni di cellule germinali maligne, ancora allo stadio della maturazione extraembrionaria, in tessuti embrionari teratomatosi. Queste forme sono oramai definite come Forme Miste (20% di tutti i tumori germinali) e sono caratterizzate da inclusioni da Tumore del Seno Endodermico, da Corioncarcinoma oppure, nelle forme più mature, da TeratoCarcinoma.

I teratomi sono espressione di una proliferazione abnorme di tessuti embrionari e possono presentare una più o meno spiccata componente gliale o neuroepiteliale (Teratomi **Immaturi**) e vengono classificati dal grado 0 al grado 3 a seconda dell'entità di tale componente.

I Teratomi **maturi** invece sono caratterizzati dalla presenza di tessuto maturo, istologicamente a derivazione da tutti e tre i foglietti embrionari ecto- meso ed endodermici, mentre le **cisti dermoidi**, frequentemente a carico dell'ovaio, rappresentano un aspetto bifasico del teratoma con derivati ectodermici che non sono presenti nelle **Cisti Epidermoidi**, definite oggi come aspetti monofasici del teratoma e caratterizzati dalla tipica localizzazione testicolare, dal tipico epitelio squamoso e dal tipico contenuto cheratinizzato.

Una caratteristica dei Teratomi, evidenziata dalla maggior parte degli studi retrospettivi, è quella della possibilità di recidiva anche su residui chirurgici microscopici e la non infrequente evenienza di "viraggio istologico" delle recidive verso la malignità.

La sede di questi tumori, come già detto, è praticamente rappresentata da una delle tappe della linea di migrazione delle cellule germinali primitive.

Le sedi sacrococcigea appare la preferita: dalla casistica nazionale del Protocollo sui Tumori Germinali, del quale il nostro Centro é responsabile, la incidenza è di 34/73 casi (46%) di Teratomi Maturi e di 6/20 (30%) delle forme Immature, con un totale del 76% circa, sovrapponibile alle percentuali espresse in letteratura.

Come è evidente la sede sacrococcigea è interessata preferibilmente dalle forme mature e la incidenza media è riportabile ad 1 caso ogni 40.000 nati vivi.

Una variante di sede è rappresentata dalle forme retrococcigee, che tendono ad invadere lo spazio retroperitoneale o più caudalmente lo spazio retrorettale.

A tal proposito Altman ha classificato i Teratomi sacrococcigei anche in rapporto alla estensione della sede:

- **il tipo I** rappresenta il 47% dei casi e riguarda le forme esterne con una minima componente presacrale.
- **il tipo II** con una significativa estensione pelvica, è presente nel 34% delle forme.
- **il tipo III** è caratterizzato dalla estensione intrapelvica della maggior parte della massa e si presenta nel 9% dei casi.
- **il tipo IV**, per il 10% dei casi, ha una estrinsecazione esclusivamente intrapelvica, ed è chiaramente una forma presacrale.

La presenza di teratoma presacrale, di deformità del sacro e di stenosi anale tipizza la Triade di Curarino, che sembra legata ad una trasmissione familiare da gene autosomico dominante. La triade è rarissima con una incidenza del 9% circa tra tutte le forme teratomatose sacrococcigee e può essere caratterizzata anche dalla presenza di meningocele e di cisti enterica, a causa di non regolari rimaneggiamenti tra gli elementi enterici e neuroectodermali da un lato e le strutture mesodermali dall'altro.

La clinica, nella maggior parte dei casi, è caratterizzata dal riscontro di massa in sede sacrale, la cui presenza alla nascita deve far sempre sospettare anche l'invasione della pelvi, mentre le forme presacrali sono spesso a diagnosi più tardiva ed in conseguenza alla comparsa di segni da compromissione di organo: Stipsi, alterazioni della diuresi e segni neurologici periferici possono far sospettare la presenza di una massa pelvica.

Comunque oggi sono sempre più frequenti, come documentato anche dalla nostra casistica, le forme a diagnosi prenatale, grazie al sempre più esteso staging ecografico gestazionale.

Alla nascita il paziente presenta in sede una tumefazione, dalle dimensioni variabili da pochi centimetri a quelle del neonato stesso, che determina alterazione del profilo dei muscoli glutei, che appaiono distesi e schiacciati, mentre l'ano può presentare segni da compressione e/o dislocazione.

La consistenza della massa può essere molle elastica o dura, a seconda della componente cistica presente.

Nelle forme molto estese e tendenti alla invasione della pelvi possono essere presenti sintomi da compressione sull'ultimo tratto dell'apparato digerente e delle vie urinarie, mentre possono essere associarsi lesioni neurologiche da alterazioni concomitanti della parte distale del tubo neurale.

La diagnosi si avvale dell'esame ecografico, al fine di chiarire le componenti cistiche e non della tumefazione ed i suoi rapporti con le strutture vicine, mentre il dosaggio dei Markers per i Tumori Germinali Maligni (vedi) consente di escludere, in caso di negatività, la presenza di neoplasia o quantomeno di cellularità maligna inclusa (forme miste).

Lo studio radiografico del rachide in due proiezioni permette di evidenziare le calcificazioni tipiche del teratoma ed eventuali lesioni del sacro e del coccige, che se presenti devono indurre alla valutazione dello spazio presacrale e retrorettale con una TAC, che risulta necessaria nelle forme a clessidra.

La massa può presentarsi solida, multicistica o formata da tessuto disposto attorno ad una unica grossa cisti.

Le forme mature sono caratterizzate dalla presenza di tessuto maturo o ben differenziato con inclusioni istologiche di varia origine (cute, annessi, organi splancnici, ossa, etc.).

I teratomi Immaturi sono istologicamente caratterizzati dalla presenza, nel contesto di tessuto maturo, di vera e propria neuroglia o da tessuto neuroepiteliale che richiama i componenti del medulloblastoma, dell'ependimoma o le strutture del nevrasso.

La quantità di tessuto neurale presente determina il "grading" del teratoma, come già esposto, in relazione anche all'attività mitotica presente.

Da ricordare che tale classificazione riveste enorme importanza ai fini terapeutici e prognostici (vedi).

Il trattamento del teratoma sacrococcigeo è essenzialmente chirurgico, con exeresi radicale della massa unitamente al coccige, più precocemente possibile, tenuto conto della possibile evoluzione istologica maligna delle sue componenti tissutali.

La radicalità chirurgica deve essere confermata sempre dalla negatività delle biopsie effettuate alla periferia del letto tumorale.

L'approccio chirurgico può essere basato soltanto su una aggresione posteriore nelle forme cosiddette semplici del tipo I di Altman, ad estrinsecazione essenzialmente esterna.

Nelle forme ad estensione pelvica é quasi sempre necessario anche un approccio addominale combinato, per mobilitare la massa dalle strutture pelviche: é opportuno ricordare come quasi sempre queste forme abbiano stretti legami con la parete del retto, a causa delle intime embriologiche connessioni tra endoderma, lamina neuroectodermale ed mesoderma primitivo, tali da non consentire la radicalità chirurgica conservativa.

Nelle casistiche esaminate circa il 45% dei casi di Teratomi Maturi con residui sul retto é andato incontro a viraggio istologico, con recidive di forme teratomatose immature oppure di vere e proprie forme maligne.

Il trattamento di queste forme rimane ancora oggi un problema da risolvere, a causa della mancata risposta del teratoma ad ogni altra forma di terapia (Chemio e/o Radioterapia).

Per quanto riguarda i Teratomi Immaturi, dopo la exeresi radicale é previsto l'impiego della Chemioterapia soltanto per le forme definite istologicamente di grading 2° e 3°: l'uso combinato di Vincristina, Actinomicina D e Ciclofosfamide, consente di evitare nell' 85% circa dei casi la recidiva, che è una frequentissima evenienza in queste forme.

A tal proposito è opportuno puntualizzare che le recidive di forme Immature non eradiccate in maniera completa e sottoposte a chemioterapia, possono essere anche forme mature (33-35 %), che si presentano più facilmente eradicabile con una seconda chirurgia:

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Altman R.P., Randolph J.G., Lilly J.R.: *Sacrococcygeal Teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey*. J. of Ped. Surg. Vol. 9, 389, 1978.
- 2) Adzick N. S., Crombleholme T, et Al. : *A Rapidly Growing Fetal Teratoma*. Lancet 349: 538, 1997.
- 3) Blohm M. E. G., Calaminus G., et Al. : *Alpha 1-fetoprotein (AFP) Reference Values in Infants up to two Years of Age*. Pediatric Hematology Oncology 15, 146, 1998.
- 4) Boemers Thomas M. L., et AL. : *Lower Urinary Tract Dysfunction in Children with Benign Sacrococcygeal Teratoma*. The J. of Urology, 151, 174, 1994.
- 5) Cataliotti F., Siracusa F., Di Pace M. R., Milana E. : *Neoplasie Solide - Teratoma Sacrococcege*. F. Cataliotti " Elementi di Chirurgia Pediatrica ". Piccin ed. 153, 1998.
- 6) De Backer A., Ercipum P. : *Sacrococcygeal Teratoma: Results of a retrospective Multicentric Study in Belgium and Luxemburg*. Eur. J. of Ped. Surg., 3, 11, 182, 2001.
- 7) Gobel U., Calaminus G., et Al. : *Teratomas in Infancy and Childhood*. Med. and Ped. Onc., 31, 1, 8, 1998.
- 8) Graf J. L., Albanese C. T. et Al. : *Successful Fetal Sacrococcygeal Teratoma Resection in a Hydropic Fetus*. J. of Ped. Surg., 35, 10, 1489, 2000.
- 9) Graf J. L., Honsely H. et Al. : *A Surprising Histological Evolution of Preterm Sacrococcygeal Teratoma*. J. of Ped. Surg., 33, 177, 1998.
- 10) Gupta D. K., Srinivas M. et Al. : *Gastric Teratoma in Children*. Ped. Surg. Int., 16, 329, 2000.
- 11) Kamata S., Imura K. : *Operative Management for Sacrococcygeal Teratoma Diagnosed in Utero*. Eur. J. of Ped. Surg., 4, 36, 545, 2001.
- 12) Kay S., Khalife S. et Al. : *Prenatal Percutaneous Needle Drainage of Cystic Sacrococcygeal Teratomas*. J. of Ped. Surg., 34, 7, 1148, 1999.
- 13) Kazez A., Ozercan I.H. et Al. : *Sacrococcygeal Heart : A Very Rare Differentiation in Teratoma*. Eur. J. of Ped. Surg., 12, 278, 2002.
- 14) Lo Curto M., Di Pace M.R. et Al. : *Extra Cranial Teratomas: An Italian Polycentric Study*. Med. and Ped. Onc., 27, 4, 325, 1996.
- 15) M. Lo Curto, F. Siracusa et Al. : *Teratoma Immature Extracranico: Risultati dello Studio Cooperativo Aieop "Tcg 91"*. Atti "24° Congresso Nazionale AIEOP", Pavia 1998. Pacini Editore, 200, 1998.
- 16) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Tumori a Cellule Germinali in Etá Pediatrica*. Riv. Ital. Pediatr., 23, 112, 1997.
- 17) Lo Curto M., Siracusa F. et Al. : *Malignant Germ Cell Tumours in Childhood : The Italian Experience*. Germ Cell Tumours, IV. W. G. Jones, I. Appleyard, P. Hamden Ed, chp 35, 1998.
- 18) Marina N. M., Cushing B. et Al. : *Complete Surgical Excision is Effective Treatment for Children with Immature Teratomas with or without Malignant Elements. A Pediatric Oncology Group/children's Cancer Intergroup Study*. J.C.O., 17, 2137, 1999.
- 19) Misra D., Pritchard J. et Al. : *Markedly Improved Survival in Malignant Sacrococcygeal Teratomas: 16 Years' Experience*. Eur. J. Ped. Surg., 7, 152, 1997.
- 20) Rescorla F., Billmire D. et Al. : *The Effect of Cisplatin Dose and Surgical Resection in Children with Malignant Germ Cell Tumors at the Sacrococcygeal Region: a Pediatric Intergroup Trial (POG 9049/CCG 8882)*. J. of Ped. Surg., 36, 1, 2001.
- 21) Rescorla F.J., Sawin R.S. et Al. : *Long-term Outcome for Infants and Children with Sacrococcygeal Teratoma: A Report from the Children Cancer Group*. J. Ped. Surg., 33, 171, 1998.
- 22) Schwabe J., Francke A. et Al. : *Immature Teratoma Arising from an Intra-abdominal Testis in a 5-Month-Old Boy*. Med. and Ped. Onc., 35, 140, 2000.
- 23) Siracusa F., Cataliotti F. et Al. : *Il Trattamento del Teratoma: dati dal Protocollo TCG '91*. C. S. H. Ed., 70, 1995.
- 24) Siracusa F., Cecchetto G. et Al. : *Teratoma Immature Extracranico: Risultati dello Studio Cooperativo AIEOP "Tcg 91"*. Atti "24° congresso Nazionale AIEOP", Pavia 1998. Piccin Ed. 200, 1998.
- 25) Siracusa F., Cecchetto G. et Al. : *Il Teratoma ed il Chirurgo Pediatra. Considerazioni sull' Approccio e Valutazione della casistica Nazionale " TCG 91 "*. Rass. It. Chir. Ped., 38, 87, 1996.
- 26) Westerburg B., Feldstein V. A. et Al. : *Sonographic Prognostic Factors in Fetuses with Sacrococcygeal Teratoma*. J. of Ped. Surg., 35, 2, 322, 2000.
- 27) Winderl L. M., Silverman R. K. : *Prenatal Identification of a Completely Cystic Internal Sacrococcygeal Teratoma (type IV)*. Ultrasound Obstet. Gynecol., 9, 425, 1997.



## TUMORI DEL TESTICOLO DEL BAMBINO

I tumori primitivi del testicolo (PTT) sono una evenienza rara in età pediatrica, con una incidenza dello 0.5-2.5 % tra tutte le neoplasie solide.

Recenti studi anatomopatologici ed embriologici hanno consentito di classificare queste neoplasie in maniera univoca, in special modo per quanto riguarda gli istotipi della linea germinale (**T. a Cellule Germinali**, vedi) che riconoscono nella cellula germinale primitiva totipotente la propria matrice, diversa da quella delle forme a carico dello stroma vero e proprio della gonade (**T. a cellule di Sertoli e di Leydig**) e di quelle di tessuti definiti dalla loro funzione di supporto del testicolo e del suo funicolo (**Fibromi, leiomiomi, emangiomi, sarcomi**).

Il **Gonadoblastoma** merita una valutazione a parte per la sua estrema rarità e per le sue tipizzazioni isto-genetiche, caratterizzate dalla presenza in forma mista di cellularità tipicamente germinale, già avviate verso la differenziazione gonadica (seminoma), e di elementi cellulari stromali. La neoplasia è correlata ad alterazioni del cariotipo (46XY, 46X0/46XY), è bilaterale in 1/3 dei casi, per lo più con ritenzione della gonade ed è stato oramai inquadrato nel protocollo delle forme germinali.

In altri capitoli sono stati già trattati i tumori germinali e quelli dello stroma gonadico, ma si sono ritenute utili delle brevi note su queste neoplasie sia per una migliore definizione ed un migliore inquadramento nosologico che per riportare le esperienze di una casistica nazionale multicentrica sui Tumori Primitivi del Testicolo, promossa dal nostro Centro.

La rarità dei PTT è confermata dall'esame delle casistiche a partire dai numeri presentati da Berry nel 1969, con soli 7/91 casi di T. Germinali, sino a quelli recentissimi della nostra Scuola che ha raccolto inizialmente 40 e successivamente 60 casi di PTT, osservati in 20 Centri di Chirurgia ed Oncologia Pediatrica Italiani.

Inoltre, l'esame dei dati del Protocollo AIEOP "TCG 91" sul trattamento dei Tumori Germinali, del quale il nostro Centro è responsabile, consente di evidenziare una incidenza di circa il 30 % di tumori germinali a sede testicolare, con 29/114 casi trattati al Febbraio 1995.

La caratteristica di questi tumori è quella di essere per la maggior parte dei casi delle neoplasie "secernenti", capaci cioè di determinare la presenza nel siero di particolari sostanze definite markers ed espressione di presenza neoplastica.

Come già ricordato da tempo ormai l'alfafetoproteina (aFP) e la gonadotropina corionica (b-HCG) sono markers per le forme germinali maligne, mentre le variazioni ormonali (testosterone p. es.) sono indice di attività anche di alcune forme benigne e di quelle maligne, purché secernenti, dei tumori dello stroma gonadico.

La valutazione di questi markers consente non solo la diagnosi, unitamente alla clinica e all'imaging, ma altresì permette di valutare l'andamento della malattia durante il follow-up:

una riduzione in tempi brevi (7-15 giorni) dei livelli di aFP già dopo l'orchietomia consente di escludere una malattia in fase attiva e quindi la necessità di altri provvedimenti chemioterapici e/o chirurgici, come l'exeresi e/o la biopsia dei linfonodi regionali che, per la sede retroperitoneale di questi, richiederebbero un intervento di non facile esecuzione e non scevro di complicanze nel bambino.

Per quanto riguarda gli istotipi la maggior incidenza è ad appannaggio del Tumore del Seno Endodermico o Yolk Sac Tumor (45%), seguito dal Teratoma maturo (25%), dal Teratocarcinoma (7.5%), dai Tumori a cellule di Leydig e di Sertoli (7.5 % per tipo), dal Linfangioma (2.0%) e dalle Cisti Epidermoidi (3.0%), neoplasie benigne monodermiche a contenuto cheratinico, con assenza di elementi cuto-annessiali a differenza delle cisti dermoidi oppure di derivati di due o tre foglietti embrionari come nel teratoma, del quale potrebbero rappresentare, a dire di alcuni Autori, un aspetto monofasico.

L'intervallo tra insorgenza dei sintomi e la diagnosi nelle varie casistiche è vario: tra i 2 giorni e le 52 settimane, con un esordio caratterizzato dalla presenza di tumefazione nel 95% dei casi, talvolta associata a dolore (15%), idrocele (7.5%); lo scroto acuto è riferito nel 2.5% dei casi.

La presenza di pubertà precoce (5%) e una familiarità per neoplasie è correlata alle forme a cellule di Leydig e a forme maligne germinali, mentre la ritenzione (8%) è osservata in pazienti con tumore del Seno Endodermico.

Per quanto riguarda l'età, a prescindere delle forme stromali, ad appannaggio della seconda infanzia, l'incidenza delle forme germinali ricalca le epoche di incidenza di tutti i tumori germinali, con un picco a favore delle forme teratomatose e dello YST per i primi due anni di vita, mentre l'età compresa tra i quattro e i dieci anni presenta la maggiore incidenza delle forme germinali teratocarcinomatose.

La diagnosi, spesso fortuita durante un esame clinico condotto per altri motivi, quali l'idrocele o la torsione del funicolo, non sempre si basa esclusivamente sul reperto di tumefazione testicolare, dato che spesso la neoplasia è di piccole dimensioni ed indovata nel parenchima circostante.

La presenza di segni clinici di alterata funzionalità ormonale, di dolenzia o di idrocele dovrebbero indurre all'espletamento di un esame ecografico, in grado di evidenziare la neoplasia, con tutti i suoi aspetti cistico-solidi, ben circoscritta dal parenchima circostante, e le cui caratterizzazioni ecografiche potrebbero facilmente portare ad una diagnosi di natura.

A prescindere dalle valutazioni dei markers, la Tac andrebbe effettuata per una corretta valutazione della estensione (stadiazione) della malattia (metastasi ai linfonodi regionali che, ricordiamo, sono quelli retroperitoneali paraaortici ed iliaci).

La Stadiazione adottata oramai dalla maggior parte degli Autori, tiene conto dell'interessamento o meno dei linfonodi.

- Stadio I:* Tumore confinato al testicolo e sottoposto ad exeresi radicale.  
*Stadio II:* Metastasi retroperitoneali all'imaging preoperatoria e/o persistenza di elevati livelli sierici dei markers, anche dopo due mesi dall'orchietomia.  
*Stadio III:* Metastasi diffuse o lesioni sopradiaframmatiche alla diagnosi.

Come già espresso in altre sedi è opportuno ribadire ancora come la terapia chirurgica di tutti i tumori del testicolo si basi esclusivamente sulla orchietomia radicale effettuata per via inguinale e non per via scrotale.

La exeresi con conservazione della gonade, proposta da qualche Autore per il trattamento delle forme teratomatose mature, devono a nostro parere essere limitate alle sole cisti epidermoidi, constatato che tale procedura non esclude residui microscopici che possano causare recidiva e/o trasformazione maligna, determinate dalle potenzialità evolutive in tal senso dei residui teratomatosi.

Ricordando che "concettualmente" la exeresi radicale di un tumore deve comportare anche la exeresi dei linfonodi regionali, è necessario puntualizzare che, per quanto riguarda le neoplasie testicolari, la linfadenectomia retroperitoneale in CHIRURGIA A non sembra rivestire in età pediatrica e per quanto attiene alle forme germinali "secernenti" in particolare, un ruolo necessario e/o complementare, come dimostrato dalle negatività istologiche riscontrate nella maggior parte dei pazienti sottoposti di principio a linfadenectomia o a biopsia " tout en fois " con l'orchietomia.

La biopsia dei linfonodi regionali retroperitoneali va eseguita in prima istanza nei casi con imaging dubbio per interessamento dei linfonodi regionali e solo al fine di una corretta stadiazione mentre la loro exeresi trova motivo di essere solo in CHIRURGIA B nei casi con persistenza di elevati livelli dei markers dopo l'orchietomia o nei casi che, positivi ab initio, non siano divenuti negativi dopo la chemioterapia.

Per quanto riguarda le rare neoplasie maligne dello stroma gonadico (vedi), non caratterizzati da alcuna attività secernente, non è da escludere del tutto la possibilità di una esplorazione dei linfonodi.

La prognosi rimane buona per le forme localizzate che peraltro non necessitano di chemioterapia adiuvante, mentre le forme con metastasi richiedono una attenta valutazione ed un adeguato trattamento prima di ogni altro intervento chirurgico dopo l'orchietomia

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Arbay O., Meltern B. K., et Al. : *Testicular Tumours in Children*. J. of Ped. Surg., 36, 1796, 2002.
- 2) Berkow R.L.: *Isolated CNS Metastasis as the First Site of Recurrence in a Child with Germ Cell Tumor of the Mediastinum*. Med. and Ped. Onc., 24, 36, 1995.
- 3) Cataliotti F., Siracusa F. et Al. : *I tumori primitivi del testicolo*. In " F. Cataliotti: Neoplasie solide – Elementi di Chirurgia Pediatrica". Piccin Ed., 454, 1998.
- 4) Doi O., Itoh F. et Al. : *Mature Teratoma Arising in Intraabdominal Undescended Testis in an Infant with Previous Inguinal Exploration: Case Report and review of Intraabdominal Testicular Tumours in Children*. Eur. J. of Ped. Surg., 8, 37, 1236, 2002.
- 5) Gels M.E., Hoeksha D. Jh. : *Detection of Recurrence in Patients with Clinical Stage I of non Seminomatous Testicular Germ Cell Tumors and Consequences for Further Follow-up. A Single Centre 10-years Experience*. J. Clin. Oncol., 13, 1188, 1995.
- 6) Gobel U., Haas R.J. et Al. : *Treatment of Germ Cell Tumors in Children: Results of European Trials for Testicular and non Testicular Primary Sites*.

- Crit. Rev. Onc-Emat., 10, 89, 1990.
- 7) Lev R., Mor I. et Al : *Epidermoid Cistis of the Testis in an Adolescent: Case Report and Review of the Evolution of the Surgical Management.* J. of Ped. Surg., 37, 121, 2002.
  - 8) Mansfield J.T. et Al. : *Bilateral Testis Tumors in Infant: Synchronous Teratoma and Epidermoid Cyst.* The J. of Urology, 153, 1077, 1995.
  - 9) Sadler B.T. et Al. : *Intrascrotal Epidermoid Cyst.* The J. of Urology 153, 1265, 1995.
  - 10) Schwabe J., Francke A., et Al. : *Immature Teratoma Arising from an Intra-abdominal Testis in a 5-month-old Boy.* Med. and Ped. Onc., 35, 140, 2000.
  - 11) Siracusa F., Boglino C. et Al. : *I tumori rari dello stroma gonadico. Considerazioni preliminari da una casistica nazionale retrospettiva sui Tumori Rari dell'Infanzia (1982-1993).* Rass. It. Chir. Ped. 37, 104, 1995.
  - 12) Siracusa F., Cecchetto G., et Al. : *Tumori solidi maligni rari.* Rass. It. Chir. Ped., Senese Ed., 113, 2000.
  - 13) Siracusa F., Cecchetto G. et Al. : *I Teratomi del testicolo. Considerazioni da una casistica nazionale multicentrica sui tumori primitivi del testicolo in età pediatrica.* Atti 15° Cong. SICO, Monduzzi Ed. Bologna, 411, 1991.
  - 14) Siracusa F., Cecchetto G. et Al. : *Una chirurgia conservativa dei tumori benigni del testicolo in età pediatrica? Analisi dei risultati di una casistica multicentrica retrospettiva.* Atti 20° Cong. AIEOP, C. S. H. Ed., 49, 1993.
  - 15) Siracusa F., Cecchetto G., et Al: *Il ruolo della Chirurgia nel trattamento dei Tumori Germinali in età pediatrica: analisi dello Studio Cooperativo AIEOP "TCG '91".* Rass. It. Chir. Ped., 2, 127, 1993.
  - 16) Siracusa F., Cataliotti F. et Al. : *The Role of Surgery in the Treatment of Germ Cell Tumors in Childhood: A Report from a Italian Multi-institutional Study.* Med. and Ped. Onc., 8, 574, 1993.
  - 17) Siracusa F., Lo Curto M., et Al. : *Germ Cell Tumours in Children: Surgical Resource of Italian Cooperative Study "TGC '91".* Atti II European Congress of Pediatric Surgery. GSP Congr. E. Image Ed, 19, 1997.
  - 18) Siracusa F., Boglino C. et Al. : *Gonadal Stromal Tumours in Children: a Report From an Italian Multicentric Study in Primary Testicular Tumors.* Med. and Ped. Onc., 5, 421, 1992.
  - 19) Siracusa F., Cecchetto G. et Al. : *I Tumori rari dello stroma gonadico. Considerazioni preliminari da un acasistica nazionale retrospettiva sui Tumori Rari dell'infanzia (1982-1993).* Rass. It. Chir. Ped., 31, 104, 1995.
  - 20) Supite Y. et Al. : *Testicular and ParatesticularTumor in Children: 30 Year's Experience.* Aust. N. Z. J. Surg., 68, 505, 1999.
  - 21) Velci L., Castro L., Maurigi et Al. : *E' necessaria l'asportazione dei linfonodi retroperitoneali in unico tempo alla orchietomia nel trattamento dei tumori del testicolo in età pediatrica?* Med. Jour. of Medicine and Surgery, 1, 56, 2003.

## I TUMORI RARI NELL'INFANZIA

I tumori rari, come già detto precedentemente, rappresentano una fetta dell'oncologia pediatrica ancora da valutare e da protocollare.

Con il termine di tumore raro non ci si intende riferire soltanto ad una neoplasia di per sé rara ma anche a quelle forme che, presenti con una certa frequenza nell'adulto, sono estremamente rare nel bambino.

Lo Studio Nazionale Retrospettivo sulle Neoplasie Rare non ancora inserite in precisi Protocolli, iniziato nel Gennaio del 1994 ed ancora in corso, ha permesso sin dal suo inizio di raggruppare in questo capitolo ben 170 casi, osservati presso Centri italiani di Chirurgia ed Oncologia Pediatrica in un periodo di tempo di 10 anni.

Le forme più frequenti sono a carico della tiroide (21,25%), seguite da quelle naso faringee di stretta pertinenza otorinolaringoiatrica (20%), dai tumori adrenocorticali (9,40%), dalle neoplasie dello Stroma Gonadico (7,64% rispettivamente per i due sessi), dal Feocromocitoma (5-7%) mentre i Carcinoidi (5,3%), i Melanomi ed i Tumori Pancreatici (4,1%), con i Timomi, le forme intestinali e delle ghiandole salivari, confermano anche in questo Studio la loro rarità. Un ultimo gruppo (7%) comprende i mesoteliomi, alcuni tumori polmonari, i progonomi ed altri.

In questo capitolo verranno inoltre trattate anche alcune forme già inserite in Protocolli di Diagnosi e Cura ma che meritano particolare attenzione e per la loro incidenza in epoca neonatale con le evidenti ripercussioni sul piano terapeutico e per il loro a volte strano comportamento biologico (Nefroma Mesoblastico ed Emangiopericitoma).

### **Carcinoma della tiroide**

Questo tumore rappresenta l'1% di tutte le neoplasie solide dell'età pediatrica, epoca in cui è presente soltanto il 5% di tutti i tumori tiroidei, che in questo periodo della vita sembrano preferire il sesso femminile.

Per quanto riguarda la *patogenesi* ancora oggi viene dato grande rilievo alla esposizione a radiazioni: in passato tale fenomeno era riferito ad esposizione diretta per trattamenti allora in uso per alcune patologie

(ipertrofia timica, angiomi etc.); oggi invece notevole importanza viene data alla esposizione indiretta, come nei casi di vicinanza di basi o centrali nucleari, senza dimenticare l'aumentato tasso di radiazioni, anche ionizzanti, causato dalle alterazioni dell' ambiente.

L'*anatomia patologica* di questi tumori é di tipo differenziato, con aspetti istologici che vanno da quello papillare (80%) a quello follicolare (20%): da rilevare come spesso questi aspetti siano presenti in forme Miste. I tipi anaplastico e midollare sono rarissimi.

La presenza di un nodulo, spesso non identificato, a lenta crescita, non dolente, con aspetto solido alla indagine ecografica e senza alterazioni della funzione dell'organo, rappresentano i segni clinici di malattia, che spesso viene diagnosticata per una linfadenopatia laterocervicale metastatica, molte volte non ben valutata.

La *diagnosi* si basa sulla ecografia, estesa anche alle stazioni linfonodali regionali laterocervicali, seguita dalla scintigrafia con Iodio-125 e dall'esame citologico di una ago biopsia.

La Tac consente di valutare al meglio l'interessamento o meno dei linfonodi mediastinici o dello stesso parenchima polmonare.

Il dosaggio della Tireoglobulina, adottata oramai come marker, consente una valutazione per la diagnosi e durante il follow up, mentre nelle forme midollari si rileva utile il dosaggio, anche dopo stimolo con pentagastrina, della Calcitonina.

Il trattamento si basa essenzialmente sulla exeresi radicale della neoplasia, sulle cui modalità non vi é ancora una opinione comune.

In contrasto con la tendenza a trattare le forme papillari con una tiroidectomia totale ed exeresi dei linfonodi anche controlaterali seguita dalla somministrazione di radio iodio per eventuali residui, si pone l'ipotesi di alcuni Autori di una presunta "Benignità" del carcinoma papillare in età pediatrica.

Infatti sembra che queste forme, anche se spesso multi focali e particolarmente aggressive con precoci metastasi, siano caratterizzati da una lenta evoluzione e da una sopravvivenza a 10 anni anche del 90%.

L'approccio chirurgico conservativo, emitiroidectomia con exeresi linfonodale omolaterale in caso di metastasi ed eventuale radioterapia, viene preso in considerazione da molti Autori, in virtù di questa diversità di comportamento biologico rispetto alle forme dell'adulto.

Una migliore conoscenza della biologia e l'esame di casistiche più ampie, potrebbero in futuro consentire di precisare meglio il tipo di trattamento.

Le forme midollare ed anaplastica richiedono sempre una tiroidectomia totale, seguita da un trattamento chemio (Adriamicina) e radioterapico.

Tutte le forme comunque richiedono un attento e prolungato nel tempo follow up, basato su controlli clinici, eco-radiografici e sul dosaggio della tireoglobulina, senza trascurare le possibili sindromi ipoparatiroidiche dei casi sottoposti a tiroidectomia totale.

*I primi dati dello Studio italiano sulle neoplasie rare riportano, per un follow up medio di otto anni, una sopravvivenza di circa il 91% per 36/170 pazienti, affetti dalla forma papillare nel 78.7%, da quella follicolare nel 19,3 % e da altre forme nel 2 % dei casi*

## **Carcinoide**

Questa rara neoplasia epiteliale si presenta più frequentemente a carico dell' intestino (75%), anche se l'interessamento tracheobronchiale o quello pancreatico non sono rarissimi.

La sede appendicolare é quella preferita (60%) in età pediatrica da questa neoplasia spesso scoperta in modo fortuito, durante un esame istologico condotto su una appendice asportata per un episodio di flogosi acuta.

Il comportamento biologico può essere benigno o maligno ed i caratteri di malignità sono dati dal grado di invasione della parete dell'organo e dalle dimensioni superiori ai 2 cm.

Il quadro clinico spesso è determinato dalla capacità del tumore di secernere serotonina, istamina e loro derivati, a causa della presenza di cellule argentaffini: la "Sindrome Carcinoide" si presenta con flushes cutanei, tachicardia, crisi di broncospasmo e iperperistaltismo e la conferma diagnostica si avvale del dosaggio urinario dell'acido 5-idrossiindolacetico. In età pediatrica comunque il carcinoide è raramente secernente e la diagnosi rimane spesso casuale in quasi tutti i casi che rappresentano lo 0.04-0.7% di tutti i tumori solidi del bambino. Nelle forme localizzate il trattamento può essere limitato alla semplice appendicectomia ed ad un attento follow up; le forme metastatiche richiedono lo stesso trattamento chemioterapico adottato per il carcinoma del colon e, secondo alcuni Autori, in quelle invasive è opportuna una emicolectomia destra.

L'uso della Metossi-Iodio-Benzil-Guanidina sta entrando nella metodica corrente per la diagnostica del tumore e/o delle sue metastasi, mentre si prevede un suo impiego per il trattamento delle metastasi, come avviene per il neuroblastoma e per il feocromocitoma.

*Nella Casistica Italiana il Carcinoide rappresenta il 5.3% dei casi raccolti: in nessun caso era presente la sindrome da Carcinoide e la diagnosi è stata effettuata grazie all'esame istologico.*

*E' interessante il dato dell'incidenza del tumore dello 0.2% fra tutte le appendicectomie eseguite.*

*Soltanto un caso, al contrario degli altri caratterizzati da lesione localizzata in sede sottomucosa, ha presentato infiltrazione della sierosa dell'appendice che, dopo la diagnosi istologica, ha richiesto una laparotomia esplorativa, esitata in una emicolectomia destra, a causa della estensione della malattia a tutto il mesentere ileo-cecale.*

*Allo stato attuale, con un follow up esteso da 12 a 110 mesi, tutti i pazienti sono vivi e liberi da malattia.*

## **Tumori della Corteccia della Surrenale**

Il surrene è caratteristicamente diviso in due parti endocrine: la parte midollare è a derivazione neurocrestale, mentre la corteccia richiama la sua origine al mesoderma splancnico. Come per tutti gli organi ghiandolari, le alterazioni della secrezione sono imputabili a processi iperplastici benigni (adenoma) o maligni (adenocarcinoma) che sembrano anch'essi "funzionanti".

Non appare facile la distinzione, anche istologica, delle due forme e per tale motivo non è ben certa la loro incidenza relativa: il loro rapporto varia infatti da 1:2 a 2:1 in casistiche diverse. Per tale motivo le due forme saranno trattate in parallelo.

Queste due neoplasie hanno una incidenza di meno dello 0.5% di tutte le neoplasie dell'infanzia; vengono riportati 2 casi per milione di soggetti per anno, con un picco di incidenza (50%) attorno ai 3 anni e con una preferenza per il sesso femminile. Frequente l'associazione con altre neoplasie o malformazioni come l'emipertrofia associata o meno alla sindrome di Beckwith Wiedeman o a quella di Gardener, malformazioni urinarie, Sindrome di Cushing, ecc.

Il solo dato anatomico-bio-patologico differenziale, a prescindere dal peso maggiore o minore di 300-450 gr. e dalle dimensioni superiori o meno ai 5 cm., sembra essere quello della valutazione citometrica del DNA intracellulare (aneuploidia ==> malignità), l'esame immunoistochimico e, pare, la associazione con la Sindrome di Cushing Congenita (90% di malignità probabile).

Non sono quindi caratterizzanti le lesioni riscontrabili all'esame anatomopatologico convenzionale: mitosi anomale, necrosi, invasione capsulare, bande di fibrosi e pleiomorfismo cellulare sembrano essere caratteristiche di ambedue le forme.

I segni clinici sono rappresentati da manifestazioni disendocrine (virilizzazione o pubertà precoce per il 90%, ginecomastia 19%, iperaldosteronismo 20%), dalla presenza di massa addominale, febbre ed aumentata escrezione urinaria di 17-chetosteroidi e 17-idrossisteroidi, mentre nel 10% dei casi la neoplasia può essere silente: tutti questi dati clinici non consentono comunque di porre con certezza una diagnosi differenziale.

Il 30% dei casi si presenta alla diagnosi con metastasi al polmone (70%), al fegato (54%), alle ossa e all'apparato gastroenterico (25%).

La valutazione strumentale si avvale dell'esame ecografico, della Tac e/o della RMN che comunque non consentono di differenziare benignità e malignità dei quadri evidenti anche alle migliori definizioni: necrosi centrale, emorragie, calcificazioni, ecc., mentre la Scintigrafia con Iodio-Colesterolo marcato presenta positività più frequente negli Adenomi.

La resezione completa della neoplasia, attraverso una laparotomia trasversale, consente una guarigione nella maggior parte dei casi; in quelli non operabili all'esordio è risultato efficace il trattamento chemioterapico con Mitotane [o, p',-DDD = Orto-para-2(2-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-1,1-dicloroetano] meglio conosciuto con il suo acronimo O'p'DDD, che agisce con un duplice meccanismo: da un lato ha un effetto citolitico sul tumore e dall'altro esercita una inibizione sulla secrezione ormonale, consentendo anche una regressione delle sindromi correlate, ma provocando un iposurrenalismo postchemioterapico. Per tale motivo, l'asportazione del surrene deve essere seguita da un trattamento sostitutivo con corticosteroidi, a compensare anche la mancata funzione vicaria dell'altra ghiandola.

Le migliorate conoscenze sulla farmaco-citoriduttibilità, l'inizio precoce del trattamento preoperatorio sostitutivo, consentono oggi una prognosi migliore anche nei casi di tumori di grosse dimensioni che richiedono comunque un follow-up esteso nel tempo.

*16/170 casi sono stati raccolti nello Studio Italiano: 13 pazienti sono stati sottoposti ad exeresi radicale, mentre in 3 di essi, anche a causa delle dimensioni della massa, la chirurgia ha avuto esito in exeresi parziale in 2 casi ed in rottura del tumore in 1 caso.*

*Nei casi localizzati (senza infiltrazione e/o superamento della capsula dell'organo) non è stata praticata altra terapia; i 5 casi con diffusione e/o residui chirurgici son stati sottoposti a Chemioterapia: tutti vivi i 16 pazienti ad un follow up medio di 4 anni.*

## **Neoplasie del Pancreas**

I tumori del pancreas in passato sono stati classicamente suddivisi in base alla presenza o meno di segni da alterata funzione ormonale.

a) I tumori "funzionanti", denominati con termine anglosassone "Islet Cell Tumors", sono essenzialmente classificati in rapporto alla cellularità di origine: Glucagonoma (cell. alfa), Insulinoma (cell. beta), Somatostatina (cell. delta), Polipeptidoma (cell. PP) per il quale è stato riportato qualche caso di forma maligna.

b) Tumori "Non Funzionanti": distinguiamo l' Adenocarcinoma, entità del tutto simile a quella dell'adulto, e il Pancreatoblastoma (PBL) che è una forma tipica del bambino.

Oggi i rari tumori "funzionanti" del sistema gastropancreatico, caratterizzati dalla produzione di ormoni polipeptidici, vengono definiti **Apudomi**, perchè a derivazione dalle cellule neuroectodermali e perchè capaci di produrre, decarbossilare ed accumulare i precursori delle amine aromatiche.

Questi tumori quindi rientrano nel gruppo delle neoplasie del sistema neuroendocrino.

La maggior parte degli apudomi sono a carico del pancreas e raramente dell'intestino o del retroperitoneo e derivano da uno stipite cellulare pluripotente, i cosiddetti nesidioblasti.

Per quanto attiene al Pancreatoblastoma (PBL), tumore ritenuto ad origine dal primitivo blastema pancreatico ed associato spesso alla Emiipertrofia ed alla Sindrome di Beckwith-Wiedeman, viene messo in dubbio la stessa sua realtà di neoplasia blastematosa (forma cistico-solido, forma pleiomorfica). Kissane ha cercato di risolvere il problema, ipotizzando due diversi aspetti del PBL, il tipo pleiomorfo e quello papillare cistico-solido:

- la prima forma sarebbe da riferire al PBL dei giovani di età compresa tra i 3 ed i 16 anni: grossa massa lobulata, spesso sulla testa o la coda dell'organo, ben circoscritta rispetto al parenchima circostante,

caratterizzata istologicamente da una differenziazione cellulare di tipo acinoso, di aspetto squamoso e con cellule disposte su piani uniformi.

- la forma papillare cistico-solido è molto più rara ed è ad appannaggio dell'adolescente e della giovane donna. Identiche le caratteristiche generali di dimensioni e spesso di sede, ma con zone cistiche alternantesi a zone solide; la microscopia permette di differenziarla dalla prima per la presenza di cellule piccole, uniformi e povere di attività mitotica.

A differenza dell'adulto, il quadro clinico nel bambino non è mai eclatante: distensione addominale, dolore epigastrico, nausea e vomito sono i segni clinici più frequenti.

La diagnosi, pur essendo molte volte fortuita, si avvale della diagnostica per immagini che, in grado di fornire minuziosi dettagli sulla sede e sulle dimensioni della neoplasia, non consente comunque di porre una diagnosi differenziale.

I tumori adenocarcinomatosi raramente possono essere sottoposti ad exeresi chirurgica radicale e non rispondono di norma alla Chemioterapia. I piccoli pazienti, come gli adulti, hanno una cattiva prognosi.

Il PBL si presenta con una prognosi migliore, per la possibilità di exeresi e per le scarse potenzialità a metastatizzare. La sopravvivenza riportata nelle casistiche si aggira intorno all'80% dei pazienti sottoposti a sola terapia chirurgica e con malattia localizzata alla diagnosi.

Buona appare la risposta alla Chemioterapia (doxorubicina, cisplatino, ciclofosfamide, actinomicina, bleomicina).

Per quanto riguarda il ruolo della chirurgia, a prescindere dalla biopsia diagnostica nelle forme non operabili all'esordio, può essere richiesta la resezione parziale del pancreas o nei casi a maggiore estensione la pancreaticoduodenectomia, mentre da parte di alcuni Autori viene prospettata la possibilità di exeresi con conservazione dell'organo, anche per le forme maligne localizzate, a causa della riconosciuta risposta alla Chemioterapia.

*La Ricerca Nazionale sui Tumori Rari ha permesso di raccogliere 7/170 casi di neoplasie del pancreas: i primi dati, ancora da valutare, presentano una certa incidenza di forme non operabili e sottoposte quindi a biopsia, Chemio e Radioterapia (40% circa) ed un follow up gravato da importanti complicanze, chirurgiche e non, con una sopravvivenza ancora non ben valutabile, a causa del breve periodo di osservazione per alcuni casi e per le notizie non ancora ben definite per altri.*

### **Tumori dello Stroma Gonadico**

Per quanto riguarda i Tumori Primitivi delle Gonadi è da ricordare come recenti studi epidemiologici, anatomopatologici e clinici hanno consentito di classificare tali neoplasie in maniera univoca, in special modo per quanto riguarda gli istotipi della linea germinale (Tumori a Cellule Germinali) che riconoscono nella Cellula Germinale Primitiva totipotente la propria matrice, diversa quindi da quella delle forme a carico dello stroma gonadico (Tumori a Cellule di Sertoli e di Leydig e forme a Cellule della Granulosa).

La rarità di queste ultime forme è confermata da precedenti studi sui tumori del testicolo e su quelli dell'ovaio.

La casistica nazionale sui Tumori Primitivi del Testicolo, che rappresentano lo 0.5-2% dei tumori solidi del bambino, in un periodo di tempo di 10 anni ha permesso di evidenziare una incidenza delle forme a carico dello stroma pari al 16%, con 10 / 60 casi.

Altre casistiche hanno presentato una incidenza delle forme gonadiche variabile da 6/38 casi di neoplasie ovariche osservate in un periodo di tempo di 43 anni a 12/65 in un periodo di 37 anni.

Per quanto riguarda la diagnostica di queste neoplasie, la negatività dei Markers (aFP e bHGC) consente di escludere la presenza di neoplasie germinali, mentre di scarso aiuto appare la valutazione del corredo ormonale, a causa della non costante correlabilità di questi valori con la presenza di neoplasia stromale o con una sua malignità.

L'esame ecografico, con l'evidenza di massa a carico della gonade di aspetto misto-solido, potrebbe assumere un ruolo fondamentale anche nella diagnosi precoce di malattia ed in quella differenziale con altre forme, (come già espresso in altre sedi) e rimane la prima metodica non invasiva per lo studio dei linfonodi regionali.

Rimane indiscussa l'importanza della TAC e/o della RMN, al fine di valutare al meglio l'estensione della malattia ai linfonodi regionali retroperitoneali e, per le sedi ovariche, i rapporti con le strutture vicine.

#### - **Forme Testicolari:**

L'età più colpita è quella compresa tra la nascita ed i 5 anni, senza apparente preferenza di sede.

Per quanto riguarda gli istotipi la maggiore incidenza è ad appannaggio delle Forme a Cellule di Sertoli-Leydig (61.54%), seguite da quelle a Cellule della Granulosa e da Forme Miste (15.38% per tipo).

Il riscontro di forme a doppia componente istologica, a Cellule Stromali e a Cellule Germinali, è del tutto rara e richiede un attento studio delle componenti istologiche e del comportamento biologico, valutato con il dosaggio dei markers, atto a dirimere il quesito diagnostico al fine dell'inquadramento e del trattamento adeguati.

- I tumori dello stroma testicolare del tipo Sertoli-Leydig rappresentano appena il 15% circa di tutti i Tumori Primitivi dell'organo, che a loro volta esprimono appena lo 0.5-2% di tutte le neoplasie solide del bambino.

Frequenti le forme a diagnosi perinatale e/o in epoca appena successiva, associate ad altre patologie quali la Sindrome di Peutz-Jeghers, i mixomi cardiaci ed alcune disfunzioni endocrine da iperplasia nodulare adrenocorticale o da adenoma pituitario con gigantismo, precocità sessuale e ginecomastia; viene inoltre riconosciuta una certa familiarità almeno per le forme di Sertoli a grandi cellule calcifiche.

- I tumori a Cellule della Granulosa rappresentano appena l'1% di tutti i tumori del testicolo ed il 15% circa delle forme stromali: sono più frequenti nel neonato e nel lattante, rappresentando il 27-30% dei tumori neonatali.

Frequente l'associazione con la ritenzione testicolare ed è pure riferita quella con anomalie strutturali del cromosoma Y.

Nella maggior parte dei casi si presentano come una lesione nodulare di tipo cistico a contenuto vischioso e/o gelatinoso, caratterizzata da una struttura a base di tessuto cellulare fibroso, nel cui contesto sono presenti cellule disposte su filari omogenei e che contengono un fluido basofilo.

Per quanto riguarda il trattamento rimane indiscusso il ruolo della Orchiectomia Radicale per via inguinale con legatura del funicolo all'anello inguinale interno prima di ogni altra manovra chirurgica.

Rimane ancora controverso il ruolo della asportazione dei linfonodi regionali, prevista per ogni neoplasia di altre sedi " Tout en fois " alla exeresi della massa.

La sede dei linfonodi regionali, rappresentati da quelli retroperitoneali, comporterebbe sicuramente una exeresi e/o una biopsia degli stessi di non facile esecuzione e non scevra di complicanze nel bambino.

Le esperienze maturate, i dati della letteratura e la constatata frequenza di forme benigne, consentono di prevedere, almeno per quelle non caratterizzate da alcuna attività secernente utilizzabile come marker di presenza neoplastica, la possibilità, in unico tempo alla orchiectomia, di una esplorazione con biopsia e/o exeresi dei linfonodi retroperitoneali, soltanto nei casi apparsi "dubbi" (al fine di una corretta stadiazione) o positivi rispettivamente alle metodiche di imaging preoperatorie.

#### - **Forme Ovariche**

Non vi è una significativa differenza con le forme testicolari per l'età di incidenza mentre si presentano più frequenti le forme a Cellule della Granulosa (65-75%), seguite dai Tumori a Cellule di Leydig-Sertoli (15-20%) e da quelli a Piccole Cellule e dalle forme Miste.



I tumori ovarici sono in genere abbastanza rari e rappresentano appena l'1-1.5% di tutte le neoplasie dell'infanzia; il 5% circa di questa piccola "fetta" è rappresentato dalle forme stromali.

Più facile e più frequente la diagnosi prenatale, legata all'oramai routinario screening ecografico gestazionale, che consente l'evidenza di massa di aspetto misto, cistico-solido, a carico dell'ovaio.

In epoca successiva tale reperto può essere anche di fortuito riscontro durante un esame condotto per altri motivi.

La clinica è caratterizzata dalla presenza di massa e/o dolore addominale, associati o meno a Pseudopubertà precoce; un quadro di addome acuto può presentarsi a causa di complicanze quali la torsione o la rottura del tumore in peritoneo.

Il successivo iter diagnostico si avvale delle determinazioni del corredo ormonale e delle metodiche di imaging, allo scopo di valutare al meglio dimensioni, natura e rapporti con le strutture limitrofe della massa.

Il ruolo della chirurgia per queste sedi non è soltanto quello terapeutico (Exeresi) ma è previsto anche quello diagnostico (Biopsia) almeno per le possibili forme non eradicabili ab initio.

Un esame al congelatore, al fine di valutare la malignità o meno della massa, dovrebbe precedere la exeresi chirurgica della massa

In età pediatrica l'approccio chirurgico alle neoplasie è meno aggressivo e demolitivo rispetto a quello realizzato nell'adulto, pur se è vero che per le forme ovariche risulta difficile una exeresi radicale con risparmio dell'organo.

Una Laparotomia secondo Pfannestiel, uno staging di "minima" ed una chirurgia iniziale conservativa (salpingoovariectomia con biopsia dell'ovaio controlaterale) potrebbero essere, come previsto per i Tumori Germinali Teratomatose, le direttive del trattamento chirurgico delle forme maligne.

Rimane in discussione il ruolo della Chemioterapia che, per le neoplasie dello stroma gonadico, non è stato ancora protocollato nel tipo di farmaco, nelle dosi, nelle finestre, nei tempi, etc., unitamente alle possibili implicazioni terapeutiche della Radioterapia.

Le forme benigne dovrebbero essere trattate con un approccio più conservativo come previsto per le forme Germinali Teratomatose (vedi).

*Lo studio Nazionale sui Tumori Rari ha permesso di registrarne 26/170 casi.*

**Le forme testicolari**, 13 casi osservati per lo più in età compresa tra la nascita ed i 4 anni senza preferenza di lato, hanno mostrato una maggiore incidenza dei Tumori a Cellule di Sertoli Leydig con 8 casi pari al 61.54%, seguite da quelle a Cellule della Granulosa e dalle Forme Miste (2 casi, 15.38% per tipo); in 1 caso (7.69%) è stata osservata una doppia componente istologica a Cellule Stromali e a Cellule Germinali. Un caso si è presentato con Pseudopubertà precoce.

*L'approccio terapeutico è stato corretto in 11/13 pazienti, trattati con una Orchiectomia Radicale per via inguinale e liberi da malattia, con un follow up variabile dai 3 ai 94 mesi.*

*In 2/13 casi a Cellule di Leydig si è proceduto ad una enucleazione del tumore con conservazione della gonade. Tale metodica ha successivamente richiesto una Orchiectomia radicale, seguita da Chemioterapia e da Linfadenectomia Retroperitoneale (LAR), positiva istologicamente in entrambi i casi: 1 paziente è deceduto per progressione di malattia da errore terapeutico (!) dopo 13 mesi anche con metastasi polmonari, mentre il secondo è vivo e libero da malattia dopo 5 anni.*

**Le forme Ovariche**, 13 casi senza sostanziali differenze di incidenza per età e per lato rispetto alle testicolari, si sono presentate come Forme a Cellule della Granulosa (9 casi, 69%), seguite da quelle di Sertoli-Leydig con 2 casi pari al 15%; sono stati altresì registrati 1 caso a Piccole Cellule ed 1 caso a Cellule della Granulosa con inclusioni da Carcinoma Mucinoso. La clinica in 3 casi era caratterizzata da Pseudopubertà precoce.

*La terapia chirurgica è stata radicale per tutte le pazienti del gruppo: in 10 casi è stata la sola forma di terapia mentre 2 casi sono stati trattati anche con Chemioterapia ed 1 caso con l'associazione Chemio e Radioterapia.*

*Al follow up, variabile tra 13 e 122 mesi, 10/13 pazienti, pari al 76.9%, sono vive e libere da malattia, mentre sono andate incontro ad exitus 2 pazienti affette da Ca a piccole cellule e da Forma mista rispettivamente.*

## **Feocromocitoma**

Nel gruppo delle neoplasie solide rare il Feocromocitoma (Fc), ad origine dal tessuto cromaffine della midollare del surrene e da ogni altra sede a componente neuroectodermale cromaffino-differenziata, rappresenta una evenienza oncologica che, come e forse più di altre, necessita di un approccio multidisciplinare, a causa della poliedricità del quadro clinico e delle possibili complicanze.

La patologia da aumentata secrezione di catecolamine, le possibili discrepanze metaboliche da alterata funzione surrenalica, unitamente ai sintomi da "occupazione di spazio" (lombosciatalgia, alterazione della motilità anche viscerale, ecc.), richiedono infatti necessariamente un trattamento coordinato da parte di vari Specialisti.

Il Fc, neoplasia secernente abbastanza rara già nell'adulto, viene osservato in età pediatrica soltanto nel 20% dei casi riferiti, più frequentemente nel maschio. Sono comuni le forme familiari, legate ad un gene autosomico dominante ad alta penetranza.

Di non raro riscontro l'associazione con altri tumori neuroectodermali e/o gravi sindromi quali la Neurofibromatosi, il Morbo di Recklinghausen, la malattia di Von Hippel-Landau, la Sclerosi tuberosa di Sturge Weber, ecc., mentre viene riconosciuta come lesione predisponente la stessa iperplasia surrenalica neo e/o perinatale.

Dopo il primo caso descritto da Marchetti nel 1904, altri casi sono stati presentati in letteratura, gravati da alta mortalità (13-45%), imputabile anche ad un inadeguato trattamento non tanto della neoplasia in sé, quanto delle sindromi correlate, sicuramente non ben conosciute negli anni passati.

Nella maggior parte dei casi il Fc interessa la midollare del surrene (70-80%); le forme bilaterali sono più frequenti che nell'adulto.

La forma extrasurrenalica colpisce in ordine di frequenza l'Organo di Zuckerland, la regione paraaortica, le pareti vescicali, la piccola pelvi (10-15%) (*Paraganglioma*).

Dal punto di vista anatomopatologico, il tumore è di solito capsulato, di consistenza dura e di piccole dimensioni ( diametro max. 5-6 cm, peso medio gr.60). La struttura istologica è variabile anche nel singolo tumore, potendosi osservare quadri che ricordano l'assetto cordonale ordinato della midollare normale, accanto a quadri con disegno cordonale molto irregolare sia per la configurazione delle travate cellulari che per la presenza di aree di emorragia e/o di necrosi. Anche il quadro citologico può risultare polimorfo, in quanto costituito ora da elementi cellulari simili a quelli normali, ora da cellule con nucleo gigante e da cellule plurinucleate con immagini di cariopicnosi e da carioressi.

La varietà maligna del Fc (feocromoblastoma) non è universalmente riconosciuta: a detta di alcuni Autori, però, il 10% dei Fc possiede caratteri di malignità, dimostrata dalla tendenza a dare metastasi.

Vario e spesso non tipizzante si presenta il quadro clinico, caratterizzato oltre che da sintomi da compressione, anche da turbe del ritmo cardiaco, del respiro e da alterazioni dei valori pressori, causati dalla alterata sintesi di catecolamine.

Il dosaggio delle catecolamine e dei loro principali metaboliti assume quindi un ruolo fondamentale per la diagnosi e le metodiche di imaging insieme alla valutazione radioimmunologica con MIGB consentono di inquadrare correttamente anche le manifestazioni cliniche correlate e le sindromi eventualmente associate per interessamento secondario della corticale.

La diagnosi differenziale si pone con il Neuroblastoma, del quale peraltro il Fc potrebbe rappresentare un lontano "discendente", essendo una neoplasia delle cellule neuroectodermali differenziate in senso cromaffine.

La terapia chirurgica è l'unica forma di trattamento del Fc e necessita comunque di un'adeguata preparazione farmaco-anestesiologica diretta alla prevenzione e/o al controllo delle manifestazioni cardiocircolatorie presenti o possibili durante le manovre di manipolazione chirurgica.

L'approccio transaddominale con laparotomia trasversale consente l'esplorazione dei due surreni, della pelvi e del decorso dei grossi vasi e di escludere quindi una lesione multicentrica. La exeresi del tumore richiede in ogni caso la surrenalectomia; nelle forme bilaterali si propende per una enucleazione del tumore di minori dimensioni, anche se da parte di molti Autori, dopo gli esiti negativi di tale procedura, si preferisce la surrenalectomia bilaterale.

Una delicata manipolazione, la legatura preliminare dei vasi surrenalici sono dettagli di tecnica che consentono di ovviare o di ridurre l'immissione in circolo di grandi quantità di catecolamine.

La preparazione all'intervento chirurgico dovrebbe prevedere un blocco dei recettori alfa e beta simpatici per almeno tre settimane; il trattamento anestesilogico dovrebbe essere basato su un controllo ed una correzione eventuale dei valori pressori, in quanto all'ipertensione durante la rimozione chirurgica può seguire una grave ipotensione. Al fine di evitare le possibili aritmie, è preferibile l'uso del tiopentano, del pancuronio e del fentanest rispetto all'impiego dell'alotane. Risulta inoltre utile per una corretta espansione dei volumi intravasali l'uso, sin da principio, di farmaci ad azione vaso-dilatatrice.

*La casistica Italiana sui Tumori Rari presenta 9/170 (6%) casi di Feocromocitoma e 2 di Paranglioma, con maggior incidenza nell'età compresa tra i 10 ed i 16 anni (8 casi), mentre le localizzazioni surrenaliche sono state 6/11 senza preferenza di lato.*

*In 2 casi la localizzazione è stata bilaterale.*

*I sintomi all'esordio sono stati l'ipertensione, l'astenia con calo ponderale e la evidenza di massa addominale; in 1 caso la diagnosi è stata fortuita durante un intervento condotto per altri motivi.*

*Dopo la opportuna valutazione clinico-strumentale, condotta su tutti e 10 i pazienti sintomatici, la exeresi radicale è stata possibile in 10 pazienti, mentre in 1 caso si è proceduto ad una biopsia chirurgica e successivamente il piccolo paziente è stato sottoposto a Chemioterapia.*

*Al follow up, con una mediana di 49 mesi (1 - 105), 9 pazienti sono in remissione completa, 1 caso è stato gravato da metastasi polmonari ed ai linfonodi, che hanno richiesto due reinterventi dopo chemioterapia e somministrazione di Metossi-Iodio-Benzil-Guanidina: il paziente attualmente è in remissione completa.*

*Un caso è stato gravato da mortalità da cause non ben chiarite, dopo biopsia su un Paranglioma pelvico.*

## **Emangiopericitoma**

L'emangiopericitoma (EPC) è una rara neoplasia mesenchimale e quindi già inserita nel Protocollo dei Sarcomi delle Parti Molli, che trae origine dai periciti, cellule fusate munite di lunghe propaggini citoplasmatiche e localizzate nell'avventizia dei vasi, al di fuori della membrana basale dell'endotelio.

Insorge prevalentemente negli adulti e nella maggior parte dei casi nella 4a decade di vita, senza predilezione di sesso.

E' raro in età pediatrica; solo il 15% dei 620 casi circa riportati in letteratura interessa questo periodo della vita. Nel bambino si riscontra più spesso alla testa ed al collo, meno frequentemente in sede retroperitoneale ed agli arti.

Il primo caso a sede retroperitoneale e ad insorgenza neonatale è stato descritto dalla nostra Scuola nel 1989.

L'EPC può essere sia benigno che maligno, ma a tutt'oggi non esiste alcun rilievo clinico o istologico utile ai fini prognostici. Infatti non vi è alcuna correlazione tra dimensioni, crescita, intervallo tra insorgenza dei sintomi e diagnosi e comportamento biologico del tumore.

L'esame microscopico da solo non può essere utile nel valutare la prognosi: tumori istologicamente benigni, non caratterizzati quindi da note di malignità (notevole varietà istologica, elevato numero di mitosi con tendenza delle cellule a disporsi in maniera irregolare, ecc.), anche ben capsulati, hanno dato in seguito recidive e/o metastasi. A tutt'oggi, sulla base delle casistiche esaminate, l'unico dato prognostico di mediana che emerge è quello relativo all'età: in età pediatrica l'EPC ha dimostrato una minore malignità, con l'11% di metastasi a distanza e/o recidive tra 0 e 5 anni ed il 40% tra 11 e 15 anni.

Un discorso a parte va quindi fatto a proposito dell'**EPC congenito**, che presenta caratteristiche istologiche a metà strada tra EPC dell'adulto ed Emangioendotelioma. Sono presenti infatti aree di cellule endoteliali proliferanti, tendenti a disporsi in più strati e ad obliterare gli spazi vascolari. Nonostante la presenza di un elevato numero di mitosi e di zone di necrosi focale, il comportamento biologico dell'EPC congenito è benigno.

L'EPC retroperitoneale, quasi sempre di grosse dimensioni, pone problemi di diagnosi differenziale con il Neuroblastoma, il Nefroblastoma, gli Emolinfangiomi ed i Linfomi; non probanti i markers umorali, in special modo in epoca neonatale, la diagnosi si avvale della diagnostica strumentale che peraltro consente unicamente di avere dati sulla sede, sulle dimensioni e sui rapporti con le strutture vicine della massa.

Rimane indiscusso il ruolo della chirurgia nel trattamento di questa neoplasia che necessita di un'exeresi radicale. Nei casi ritenuti non operabili e/o esitati in exeresi non radicale, è previsto l'apporto della Radio e Chemioterapia, con modalità e tempi ancora non ben protocollati (a causa anche della rarità) e quindi con risultati non sempre soddisfacenti; a prescindere dagli esiti della Chemio e Radioterapia, la presenza di recidive impone comunque un secondo atto chirurgico.

### **Nefroma Mesoblastico**

Il Nefroma Mesoblastico, noto anche come Amartoma fetale, Amartoma leiomiomatoso o mesenchimale, Fibroma del rene, Nefroma nefrogeno, è il più comune tra i rari tumori renali del neonato e del lattante e rientra tra i quadri istopatologici correlati al Tumore di Wilms.

Pur se inquadrato tra queste forme nefroblastematose, è opportuno porre in questa sede alcune note sul Nefroma Mesoblastico, come entità nosologica a se stante, a causa della sua rarità, della sua preferita incidenza in epoca neonatale e per le problematiche legate alla diagnosi differenziale con altre neoplasie di tale epoca della vita, non dimenticando il ruolo della chirurgia nel trattamento, con le attenzioni che meritano il tipo di intervento, l'età del paziente e le possibili complicanze postoperatorie. Dopo la prima segnalazione quale entità nosologica autonoma, da parte di Bolande nel 1967, ne sono stati descritti fino ad oggi circa 150 casi, dei quali pochissimi e naturalmente negli ultimi anni a diagnosi prenatale.

Nel 10% dei casi viene riferita l'associazione con polioidramnios e parto pretermine: l'insieme di queste note cliniche configura con la massa renale, quella che viene definita Triade di Bank.

Il Nefroma Mesoblastico è un tumore congenito la cui origine embriopatogenetica è da ricondurre all'azione dei fattori oncogenici, già ricordati, sul blastema renale totopotente in via di differenziazione.

Diagnosticato in genere nei primi tre mesi di vita oppure, oggi sempre più frequentemente, durante la gestazione, non mostra predilezione di sesso; è a sede unica e monolaterale.

Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di massa addominale con i caratteri della tumefazione retroperitoneale, il più delle volte isolata e raramente associata a distress respiratorio (10%), anemia (10%), ittero (5%), ipertensione da compressione del peduncolo vascolare renale e/o da ipersecrezione di renina da

parte del tumore (5%), ematuria (1%). E' descritta inoltre la presenza di turbe emodinamiche, da shunt artero-venoso intratumorale, nei casi di masse ipervascolarizzate.

La diagnosi prenatale si basa, oltre che sul rilievo ecografico di massa renale presente nel feto, anche sulla evidenza di polidramnios associato a minaccia di parto pretermine.

Alla nascita, la conferma diagnostica si avvale dell' esame ecografico, di importanza preminente rispetto alle metodiche radiologiche convenzionali, soprattutto in caso di grave danno parenchimale del rene.

La negatività dei markers bioumorali consente di dirimere il dubbio diagnostico nei confronti di neoplasie extrarenali.

La certezza diagnostica è comunque soltanto istologica: i caratteri macroscopici distintivi dal tumore di Wilms sono l' assenza di una pseudocapsula e di infiltrazione delle cavità calicopieliche.

L' esame microscopico permette l'identificazione dell' istotipo, con esclusioni di altre neoplasie del neonato, primo fra tutte il Nefroblastoma.

Il comportamento biologico del nefroma mesoblastico consente di limitare la terapia ad una nefrectomia con asportazione precauzionale del connettivo perirenale, senza il ricorso ad altri provvedimenti terapeutici (Chemio e/o Radioterapia), almeno nelle varietà istologiche sicuramente tipizzate.

La nefrectomia di un paziente quasi sempre in età neonatale e spesso con complicanze cardiocircolatorie, richiede un attento monitoraggio della funzionalità renale residua e dei parametri cardiocircolatori, corollario alle metodiche di terapia intensiva necessarie.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ardito G., Pintus C. et Al. : *Thyroid Tumors in Children and Adolescents: Preoperative Study*. Eur. J. of Ped. Surg., 3, 11, 154, 2001.
- 2) Ahrens S., Hoffmann C. et Al. : *Evaluation of Prognostic Factors in a Tumor Volume-Adapted Treatment Strategy for Localized Ewing Sarcoma of Bone: The CESS 86 Experience*. Med. and Ped. Onc., 32, 186, 1999.
- 3) Albaugh G., Chen M. : *Adrenocortical Carcinoma in Two Female Children*. Ped. Surg. Intern., 1, 17, 71, 2001.
- 4) Andiran F., Ciftci A. O. et Al. : *Chest Wall Hamartoma: an Alarming Lesion with a Benign Course*. J. of Ped. Surg., 33, 727, 1998.
- 5) Arbay O., Ciftci A.O. et Al. : *Pheocromocytoma in Children*. J. of Ped. Surg., 36, 3, 447, 2001.
- 6) Brennan B. : *UKCCSG Rare Tumour Guide Lines*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 276, 2000.
- 7) Cecchetto G., Siracusa F. et Al. : *Studio Retrospectivo Italiano sui Tumori Rari in età pediatrica (1982-93). Risultati preliminari*. Atti XXI Congr. Naz. AIEOP, Pisa, C.S.H. ed., 34, 1994.
- 8) Ciftci A.O., Senocak M.E. et Al. : *Adrenocortical Tumors in Children*. J. of Ped. Surg., 4, 36, 549, 2001.
- 9) Ciftci A.O., Tamyel F.C. et Al. : *Pheocromocytoma in Children*. Eur. J. of Ped. Surg., 3, 36, 447, 2001.
- 10) Dang N.C., Siegel S.E. et Al. : *Malignant Chest Wall Tumors in Children and Young Adults*. J. of Ped. Surg., 34, 12, 1773, 1999.
- 11) Cecchetto G., Siracusa F. et Al. : *Neoplasie della tiroide in età pediatrica: dati da uno studio retrospettivo nazionale*. Rass. Ital. Chir. Ped., 37, 99, 1995.
- 12) Cecchetto G., Siracusa F. et Al. : *Tumori maligni rari nel bambino: dati da uno Studio Retrospectivo Multicentrico*. Rass. It. Chir. Ped. 36, 134, 1994.
- 13) Cecchetto G., Martone A. et Al. : *Tumori miofibroblastici in età pediatrica: risultati di uno studio retrospettivo nazionale*. Rass. It. Chir. Ped., 211, 2002
- 14) Godziski J., Sulka W. et Al. : *Rare Tumours (RT) - Single Institution Series*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 224, 2000.
- 15) Guschmann M., Tonners H. et Al. : *Myoid Differentiation in Mesoblastic Nephroma: Clinicopathologic and Cytogenetic Findings of a Rare Case*. J. Ped. Surg., 35, E22, 2002.
- 16) Hassett S., Costigan C. et Al. : *Prophylactic Thyroidectomy in the Treatment of Thyroid Medullar Carcinoma. Age of Surgery?* Eur. J. Ped. Surg., 10, 334, 2000.
- 17) Kowalski L.P., Filha J.G. et Al. : *Long Term Survival Rates in Young Patients with Thyroid Carcinoma*. Med. and Ped Onc., 39, 4, 275, 2000
- 18) Kullendorff C.M., Donner M. et Al. : *Cytogenetic Aberrations in Ewing Sarcoma: Are Secondary Changes Associated with Clinical Outcome?* Med. and Ped. Onc., 32, 79, 1999.
- 19) Lance J. P., Ross G. et Al. : *Coexisting Extra Adrenal Pheocromocytoma and Renal Artery Stenosis: A Case Report and Review of the Pathophysiology*. J. of Ped. Surg., 30, 11, 1613, 1995.
- 20) Massimino M., Del Bo R. et Al. : *Primary Thyroid Carcinoma in Children: a Retrospective Study of 20 Patients*. Med. and Ped. Onc., 24, 13, 1995
- 21) Mathew J., Sen S. et Al. : *Pulmonary Lipoblastoma: a Case Report*. Ped. Surg. Intern., 7, 17, 543, 2001.
- 22) Mukai M., Takamatsu H. et Al. : *Post-pubertal Mucinous Cystadenoma of the Pancreas*. Ped. Surg. Intern., 7, 17, 545, 2001.
- 23) Ogawa T., Okinaga K. Et Al. : *Pancreatoblastoma Created by Delayed Operation After Effective Chemotherapy*. J. of Ped. Surg., 35, 11, 1663, 2000
- 24) Parigi G. B., Cecchetto G. et Al. : *Carcinoma adrenocorticale: dati da uno studio retrospettivo nazionale*. Rass. It. Chir. Ped., 37, 109, 1995.
- 25) Pelizzo G., La Riccia A. et Al. : *Carcinoid Tumours of the Appendix in Children*. Ped. Surg. Intern., 5-6, 17, 399, 2001.
- 26) Petit T. et Al. : *Thoracic Pheocromocytoma Revealed by Ventricular Tachycardia*. Eur. J. Pediatr. Surg 10, 142, 2000.
- 27) Pillon P., Bernard-Couteret E. et Al. : *Incidence of Childhood differentiated Thyroid Cancer in Provence Alpes-Cote d' Azure and Corsica Regions during 1984-1994*. Med. And Ped. Onc., 33, 428, 1999.
- 28) Pizzo P.A., Poplack D.G. : *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1997.
- 29) Ratan S.K., Bhardwaj M. et Al. : *Chronic Sialadenitis with Pleomorphic Adenoma of the Parotid: Coincidental or Causal?* Ped.Surg.Inter. 1,18,60, 2002
- 30) Ribeiro R.C. : *Clinical and Epidemiological Features of Childhood Adrenocortical Carcinoma: A Model for the Study of Childhood Rare Tumours*. Med. and Ped. Onc., 39, 4, 275, 2000.
- 31) Ronald H. Clement et Al. : *Laparoscopic Left Adrenalectomy for Pheocromocytoma in a Child*. J. of Ped. Surg., 34, 9, 1999.
- 32) Roukema G.R., Sleeboom C. et Al. : *Tumors in the Sternal Region of Young Children*. Med. and Ped. Onc., 35, 135, 2000.
- 33) Sacher P., Willi U.V. et Al. : *Cystic Nephroma: A Rare Benign Renal Tumor*. Ped. Surg. Int., 13, 2-3, 197, 1998.
- 34) Shetty K., Yu L.C. et Al. : *Role of Chemotherapy in Detreatment of Infantile Fibrosarcoma*. Med. and Ped. Onc. 33, 425, 1999.

- 35) Shorter N.A., Glick R.D. et Al. : *Malignant Pancreatic Tumors in Childhood and Adolescence: The Memorial Sloom-Kethering Experience, 1967 to Present.* J. of Ped. Surg., 6, 37, 887, 2002.
- 36) Simon S., Pavel M. et Al.: *Multiple Endocrine Neoplasia 2A Syndrome: Surgical Management.* J. of Ped. Surg., 37, 6, 897, 2002.
- 37) Siracusa F., Boglino C. et Al. : *I tumori rari dello stroma gonadico. Considerazioni preliminari da una casistica nazionale retrospettiva sui Tumori Rari dell'Infanzia (1982-1993).* Rass. It. Chir. Ped. 37, 104, 1995.
- 38) Siracusa F., C. Boglino et Al. : *Gonadal Stromal Tumors in Children: A Report from an Italian Multicentric Study in Primary Testicular Tumors.* Med. and Ped. Onc., 5, 421, 1992.
- 39) Siracusa F., Inserra A. et Al. : *I tumori primitivi del testicolo: valutazioni da una casistica retrospettiva e considerazioni terapeutiche.* Tumori dell'apparato urinario e genitale dell'infanzia. Pochini Ed., 78, 1994.
- 40) Takahashi S., Tomita S. et Al. : *Massive Adrenocortical Adenoma Following Long-term Treatment of 21- Hydroxylase Deficiency.*The J. of Urol., 3, 1390, 2002.
- 41) Teinturien C., Paueard M. et Al. : *Clinical and Prognostic Aspects of Adrenocortical Neoplasms in Childhood.* Med. and Ped. Onc., 32, 2, 106, 1999.
- 42) Yazici M., Etensel B. et Al. : *Mucinous Cystadenoma: A Rare Abdominal Mass in Childhood.* Eur. J. of Ped. Surg., 5, 12, 330, 2002.
- 43) Yoshizawa J. , Maie M. et Al. : *A Case of Intra-Abdominal Desmoplastic Small- round-cell Tumour with Elevated Serum CA125.* Ped. Surg. Intern., 4, 18, 238, 2002
- 44) Zhou H., Cheng W. et Al. : *Solid-Cystic Papillary Tumour of the Pancreas in Children.* Ped. Surg. Intern., 8, 17, 614, 2001.

## LE SUTURE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

Nella pratica clinica un ruolo fondamentale nella chirurgia delle neoplasie spetta alle suture le cui funzioni nei processi di cicatrizzazione sono riconducibili da quella iniziale di tenuta e di sintesi (nei primi 4-5 giorni della fase infiammatoria della guarigione con l'accumulo di cellule ematiche, proteine e fibrina), a quella finale, deyya chelante, e che va dai 15 giorni successivi sino ad anche alcuni mesi.

La chirurgia dei tumori si basa essenzialmente sulla "preparazione" della tumefazione da asportare, che deve essere mobilizzata e liberata dalle sue connessioni con gli organi vicini, nella maggior parte dei casi caratterizzati da strutture vascolari e a seguire da organi parenchimatosi e canalicolari come il tubo gastroenterico.

La escissione, per esempio, di una massa retroperitoneale può richiedere una mobilizzazione da aderenze, più o meno tenui, con i grossi vasi retroperitoneali (aorta, cava) come peraltro la exeresi di una tumefazione a carico del fegato può comportare una resezione di parenchima epatico sino ad una vera e propria lobectomia; la possibilità di lacerazione di un vaso, la necessità di suturare trance parenchimatose o di anastomizzare tratti di intestino, pongono al chirurgo, ed in special modo al chirurgo pediatra che opera su un organismo in accrescimento, problemi di scelta sul tipo di sutura da utilizzare.

### **Criteri di scelta della sutura**

Di norma la scelta di una sutura viene condizionata dal tipo di chirurgia, dalle proprietà chimico-fisiche e biologiche della sutura stessa e in ultimo dalla "abitudine" del chirurgo, anche se vanno tenute in considerazione alcune caratteristiche del materiale quali la resistenza tensile, la reazione tissutale indotta, la maneggevolezza e sempre in rapporto al tipo di intervento e alla tecnica di sutura.

Storicamente le suture sono state suddivise in base ad alcuni parametri: l'origine (sintetica o naturale da materiale organico o inorganico), la struttura (filo monofilamento o plurifilamento intrecciato) e la capacità di essere assorbito o meno da parte dell'organismo (assorbibile e non assorbibile).

Un ruolo importante nella scelta è determinato anche dal tipo di ago che la sutura "porta": la scorrevolezza attraverso i tessuti, la atraumaticità ed il calibro, spesso necessariamente più piccolo del filo stesso, sono criteri di preferenza.

Le notizie storiche, le caratteristiche biologiche e le differenze tra i vari tipi di sutura sono espressi nelle tabelle seguenti.

2000 A. C.	Egitto	Aghi, bende, fili di lino
600 A. C.	India	Cotone, crine di cavallo, strisce di cuoio, tendini di animali, mandibole formiche
200 D. C.	Galeno (Roma)	CATGUT in fili sottili, "Korde"= intestino-"Kitgut"= corda di violino
1869	Lister (Scozia)	CATGUT CROMICO: Sterilizzazione con il fenolo e Sali di cromo su Catgut (per ritardare l'assorbimento)
1921/22	Ovigton Davis & Geck (Cambridge, UK)	1° ago atraumatico con attacco a flangia
1939	DuPont (USA)	NYLON: Poliammide 6/6
1955	Rhone Poulenc (Francia)	DACRON: Poliestere
1965		PROLENE: Polipropilene
1970	Cyanamid (USA)	DEXON: Acido poliglicolico
1974	J&J (USA)	VICRYL: Acido lattico ed acido glicolico
1981-1983	Cyanamid (USA)	PDS: Polidiossano MAXON: Plogliconato
1995	USSC*	GLYCOMER 631: Acido glicolico, Diossano, Carbonato di trimetilene
1998	Tyco	VASCUFIL: Polibutestere rivestito in Politribolato
2001	Tyco	CAPROSIN: Acido glicolico, acido lattico, carbonato di trim etilene, diossano

Quindi sin dal secondo millennio prima di Cristo si erano sperimentati vari metodi per suturare le ferite, quasi sempre causate da scontri armati in guerra; e paradossalmente è stata sempre la guerra a favorire i progressi in molte branche della scienza medica. Il faraone Mamose, che diede una organizzazione "moderna" all'esercito egiziano, per primo organizzò un vero e proprio corpo medico al seguito dell'esercito, allo scopo di recuperare al servizio quanti più soldati possibile.

L'uso di suture di lino, insieme agli infusi emollienti e cicatrizzanti, era già in vigore da alcuni secoli, unitamente alle trapanazioni craniche ed a interventi chirurgici più o meno complessi e più o meno gravati da alta mortalità a causa delle precarie condizioni igieniche.

Con il passare degli anni furono introdotti altri "manufatti" da utilizzare come suture, sino ad arrivare al primo tipo di sutura naturale assorbibile, il catgut, utilizzato da Galeno sin dal II secolo D.C. ed ottenuto preparando sottili fili dall'intestino tenue animale; tale sutura garantiva una tenuta per alcuni giorni, pur se le complicanze infettive erano frequentissime e causate dal tipo di materiale e dalla sua origine, nonché dalla assenza di sterilizzazione.

Tutto questo sino al primo tentativo di sterilizzazione effettuato nella seconda metà del 19° secolo da parte di Lister che pensò, peraltro, di rivestire il catgut con Sali di cromo per ritardarne l'assorbimento, creando il Catgut Cromico, usato sino ai nostri giorni e ritirato dal commercio nel 2001 per la conosciuta storia della "mucca pazza".

Il progresso in questo campo è stato costante negli ultimi anni, sino ad arrivare a suture sintetiche, assorbibili e non, dalla massima garanzia di tenuta, anche sui tessuti di un organismo affetto da malattia neoplastica e quindi sicuramente con deficit dei processi di guarigione, determinati sia dalla malattia in sé sia dalle terapie adiuvanti (chemio e radio terapia).

Un ruolo importante è stato rivestito, negli ultimi decenni, anche dalle suture naturali non assorbibili in seta, vergine e non, utilizzate anche come legature semplici vascolari.

La estrema duttile maneggevolezza, la buona resistenza tensile e la sicurezza nel nodo le hanno fatte preferire per un lungo periodo, anche se la struttura intrecciata ne condizionava l'uso per il pericolo di infezioni (pazienti defedati, campi chirurgici inquinati, ecc.).

Il lino, che si faceva preferire per la maggiore affidabilità sulla resistenza alla tensione, essendo più elastico della seta, fu molto utilizzato dai primi anni del secolo scorso, per essere poi abbandonato successivamente.

Negli ultimi decenni del secolo scorso, l'affinarsi della tecnologia, anche computerizzata, ha permesso la produzione di nuovi tipi di suture sintetiche e l'abbandono del vecchio ago traumatico sul quale le stesse suture venivano montate; si è passato alla sutura traumatica, caratterizzata cioè dalla presenza di un ago "calibrato", la cui sezione era perfettamente adattata a quella del filo.

Il progresso degli studi biochimici su alcune sostanze (acidi, poliesteri, poliammidi, macromolecole, ecc.) ha ampliato il campo delle suture sintetiche, rendendo possibile la produzione di materiale sintetico assorbibile.

Il tempo della seta e del lino era tramontato !!

In OPncologia pediatrica il ruolo della chirurgia è intercalato in un piano terapeutico che prevede fondamentalmente l'apporto della chemioterapia (come già detto, i tumori pediatrici sono vere e proprie embriopatie con caratteristiche di alta aggressività ma ottima risposta ai farmaci chemioterapici).

La chirurgia quando, come nella maggior parte dei casi, non prevede la possibilità di exeresi radicale, ha un ruolo biotico su una massa che successivamente viene trattata con i farmaci e valutata quindi dopo la chemioterapia con le metodiche di imaging (valutazione della presenza p meno di un residuo e misurazione delle sue dimensioni).

La presenza di una tumefazione all'imaging (bersaglio) richiede l'intervento chirurgico allo scopo di eradicare un sospetto residuo tumorale da sottoporre ad esame istologico per la verifica diagnostica.

L'uso anche per una resezione semplicemente biotica, di materiale di sutura non assorbibile, per la presenza di una esuberante reazione tissutale, potrebbe determinare un falso positivo all'imaging, inducendo ad una chirurgia superflua. E' evidente quindi la necessità di utilizzare una sutura che dia garanzia, durante il periodo di cicatrizzazione, sulla tenuta oltre che sulla maneggevolezza e resistenza e successivamente sulla assenza di una grossolana reazione tissutale da riassorbimento, quale quella determinata da una intensa attività enzimatica e/o cellulare.

Il materiale sintetico assorbibile di nuova generazione, monofilamento o intrecciato che sia, consente, oltre alla sicurezza e alla maneggevolezza, di ottenere un campo di sutura non sottoposto ad alcuna attività cellulare e/o enzimatica di riassorbimento ma semplicemente ad una reazione di idrolisi.

In ultima analisi e per concludere si può affermare che il materiale sintetico riassorbibile sia di gran lunga da preferire in tutti i tempi chirurgici del trattamento dei tumori solidi del bambino.

## BIBLIOGRAFIA

1. Akinay A.E., Brostow W. : *Long term service performance of polymeric materials from short-term test prediction of the stress sahift factor from a minimum of data.* Polymer 2001, 42, 4527-4532
2. Akinay A.E., Brostow W.: *Time-temperature coresonce of stress relaxation of polymeric materials from a minimum data.* Polimer, 2003, 44, 3593-3600
3. Altman G.H., Jakuba C et al. : *Silk based biomaterials.* Biomaterials, 2003, 24, 401-416.
4. Boynton E. L., Waddel C., et al. : *The effect of polyethylene particle chemistry on human monocyte-macrophage func tion in vitro.* J. Biomed Mater Res, 2000, 52, 239-245
5. Hu W.J., Eaton J.W. et al. : *Molecolar basis of biomaterials – mediated foreign body reaction.* Blood, 2001, 98, 1231- 1238.
6. Mano J.F., Lopes J.L. et al.: *Creep of monofilament sutures: service performance prediction from short-term tests.* Pol ymer, 2003, 44, 4293-4300