

rassegna italiana di chirurgia pediatrica

*organo ufficiale della
società italiana di chirurgia pediatrica*

**27° CONGRESSO DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA PEDIATRICA
SIENA 11-14 SETTEMBRE 1991**

**ATTI
PARTE II^a**



vol. 34 n. 1 GENNAIO - MARZO 1992
trimestrale - sped. in abb. postale gruppo IV 70%

Neoplasie epiteliali maligne del fegato in età pediatrica: analisi dello studio cooperativo nazionale HEPA 88

G. Cecchetto¹, G. Perilongo², C. Boglino³, S. Federici⁴, A. Leggio⁵, A. Rizzo⁶, F. Siracusa⁷,
P. Dall'Igna¹, M. Guglielmi¹

Per il Gruppo di lavoro «Chirurgia Oncologica» della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica

The Authors analyze the preliminary results of the first italian cooperative research program on childhood malignant epithelial liver tumors. Between June 1988 to December 1990 21 patients (pts) with hepatoblastoma (HPB) and 5 with hepatocellular carcinoma (HCC) were registered. Twentyone children were evaluable for treatment (17 HPB and 4 HCC). Eight pts were treated with primary surgery (6 HPB and 2 HCC) and all but 2 who had microscopical residuals, had a complete tumor resection. Of these children, 7 are disease free and off-therapy. Thirteen pts, with an unresectable tumor received primary chemotherapy with cisplatin and adriamycin: in 8 cases (7 HPB and 1 HCC) a very good partial response was documented. All these pts had the tumor completely removed at delayed surgery and 6 are presently alive disease free. All children were submitted to post-operative chemotherapy. Five cases (4 HPB and 1 HCC) had a progressive disease during preoperative chemotherapy: 4 died of disease and 1 is alive with evidence of disease. The value of radical surgery and the effectiveness of cisplatin and adriamycin in inducing tumor response are underlined.

Key Words: liver tumors, hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma.

INTRODUZIONE

I tumori maligni primitivi del fegato sono rari in età pediatrica. I due istotipi principali sono l'epatoblastoma (EPB) e l'epatocarcinoma (EPC), neoplasie epiteliali, che rappresentano lo 0,5 - 2% dei tumori maligni pediatrici nei paesi occidentali; in Italia sono attesi approssimativamente

15 nuovi casi all'anno con un rapporto EPB/EPC di 4:1.

La rarità, la scarsa conoscenza sulla loro biologia e le difficoltà di trattamento in rapporto alla rapida evolutività hanno condizionato in passato la cattiva prognosi di questi tumori. La chirurgia ha rappresentato fino a pochi anni fa l'unica forma efficace di trattamento⁽¹⁾: solo all'inizio degli anni '80 l'applicazione di valide combinazioni chemioterapiche e l'attivazione di studi multicentrici hanno fatto registrare un significativo aumento delle guarigioni, soprattutto per l'EPB, più chemiosensibile dell'EPC⁽⁶⁾.

Nel 1988 è stato avviato dalla Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica il primo protocollo cooperativo nazionale per la cura dei tumori del fegato in età pediatrica⁽³⁾. Gli obiettivi principali dello studio HEPA 88 erano: registrare tutte le neoplasie (benigne e maligne) del fegato; trattare in modo uniforme i casi di EPB ed EPC; condurre studi biologici sul ruolo

¹ Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Pediatria - Divisione di Chirurgia Pediatrica

² Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Pediatria - Divisione di Emato-Oncologia

³ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Istituto di Ricerca Scientifica - Roma
Divisione di Chirurgia Generale

⁴ Università degli Studi di Bologna
Clinica Chirurgica Pediatrica

⁵ Università degli Studi di Bari
Clinica Chirurgica Pediatrica

⁶ Istituto Giannina Gaslini - Genova
Divisione di Chirurgia Pediatrica

⁷ Università degli Studi di Palermo
Clinica Chirurgica Pediatrica

del virus dell'epatite B nell'etiopatogenesi dell'EPC e sul valore delle alterazioni del cromosoma 11 nei pazienti affetti da EPB.

Scopo di questo lavoro è di esporre i dati clinici relativi alle neoplasie maligne registrate fino al dicembre 1990. I risultati finora ottenuti verranno discussi sulla base delle attuali conoscenze in letteratura.

MATERIALI E METODI

Nello studio clinico sono stati considerati tutti i pazienti non pretrattati di età inferiore a 16 anni affetti da EPB ed EPC istologicamente dimostrati. La stadiazione adottata è una versione modificata di quella proposta dal Children Cancer Study Group (CCSG): i pazienti sono stati raggruppati in base all'entità dell'intervento chirurgico iniziale (Tab. I). La prima esplorazione chirurgica poteva concludersi con l'asportazione macroscopica della neoplasia (stadi 1 e 2) o poteva limitarsi ad una semplice biopsia (stadi 3 e 4). Anche nei casi sicuramente non operabili alla diagnosi, la biopsia chirurgica (circa 1 cm³ di materiale) era richiesta per ottenere una diagnosi istologica precisa; parte del tessuto biologico prelevato veniva opportunamente processato e impiegato per i progetti di ricerca di base. La possibilità di eseguire un'exeresi d'embliée veniva lasciata ad ogni singolo centro: tuttavia l'impiego della chemioterapia (CT) preoperatoria era raccomandato, particolar-

mente per gli EPB. La CT consisteva nella somministrazione di Cisplatino (CPDD), 90 mg/m² die in infusione continua il 1° giorno, seguito da la somministrazione nei 2 giorni successivi di Adriamicina (ADR) alla dose di 30 mg/mq/die; ciclo complessivo di 3 giorni veniva ripetuto ogni 21 giorni. I pazienti con una resezione macroscopicamente completa alla diagnosi ricevevano nel postoperatorio 4 cicli di CPDD-ADR. Quelli con una biopsia diagnostica erano sottoposti a 4 cicli di CPDD-ADR, al termine dei quali veniva valutata l'opportunità di eseguire un'exeresi differita. Nel caso in cui questa non potesse essere praticata erano consigliati altri 2 cicli di CT. Successivamente all'intervento differito venivano somministrati 2 cicli di CPDD-ADR. L'iter terapeutico complessivo è riassunto in Tab. II. Per tutti i casi era richiesta la revisione centralizzata dei preparati istologici.

Il trapianto di fegato veniva preso in considerazione in casi selezionati che non mostravano risposta alla chemioterapia e/o che per estensione intraepatica non potevano subire una exeresi chirurgica tradizionale.

RISULTATI

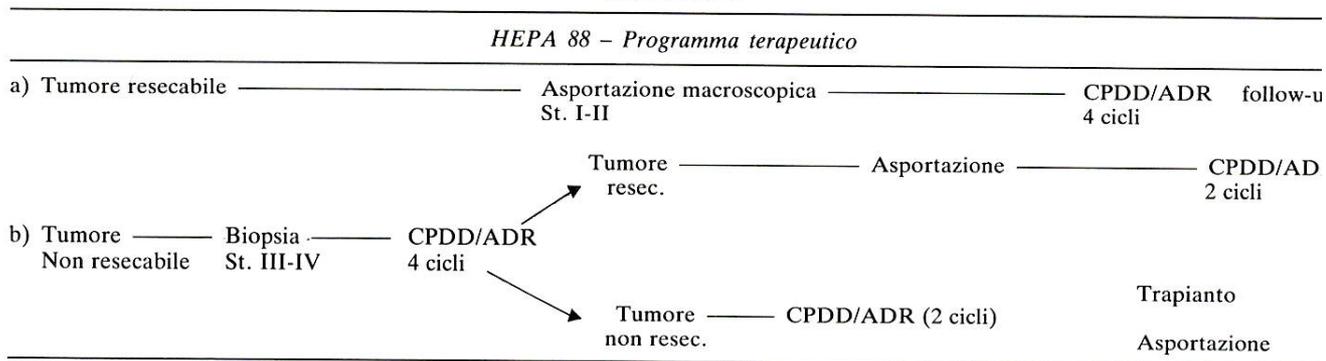
Dal giugno 1988 al dicembre 1990 sono stati registrati nello studio 21 EPB e 5 EPC. In Tab. III sono riportati i 10 centri oncologici pediatrici italiani che hanno contribuito allo studio. Cinque pazienti (4 EPB e 1 EPC) sono stati esclusi da questa analisi: 3 perché in trattamento, 1 perché mancato rispetto del protocollo chemioterapico, per pretrattamento. Le caratteristiche cliniche dei 21 casi valutabili (17 EPB e 4 EPC) sono illustrate in Tab. IV.

In 8 bambini (6 EPB e 2 EPC) è stata eseguita l'exeresi del tumore alla diagnosi; in 6 casi l'asportazione è stata radicale (stadio I), in 2 si-

TABELLA I

HEPA 88 - Stadiazione	
Stadio I:	Asportazione radicale
Stadio II:	Residui microscopici
Stadio III:	Biopsia o residui macroscopici
Stadio IV:	Metastasi extraepatiche

TABELLA II



Per le abbreviazioni vedi testo.

conclusa con residui microscopici (stadio II). Sette di questi pazienti sono fuori terapia senza segni di malattia con un follow-up medio di 22 mesi dalla diagnosi. Un bambino affetto da EPB con residui microscopici ha presentato recidiva locale e metastasi a 7 mesi dalla diagnosi: attualmente è vivo a 25 mesi dalla diagnosi. Tredici bambini che presentavano all'esordio un tumore non resecabile sono stati sottoposti a CT. Dopo 4 cicli di CPDD-ADR, in 8 casi (7 EPB, 1 EPC) è stata registrata una riduzione di oltre il 75% del tumore primitivo e normalizzazione dei livelli di α -feto-proteina. Questi 8 bambini hanno potuto ottenere

TABELLA III

<i>HEPA 88 - Centri partecipanti (Giugno 88-Dicembre 90)</i>		
	<i>EPB</i>	<i>EPC</i>
Bari	1	-
Bologna	3	-
Cagliari	1	-
Genova	4	1
Padova	5	3
Palermo	—	1
Pavia	1	-
Perugia	1	-
Roma (Bambino Gesù)	2	-
Torino	3	-
	21	5

TABELLA IV

<i>HEPA 88 21 pazienti valutabili</i>		
	<i>17 EPB</i>	<i>4 EPC</i>
Maschi	15	2
Femmine	2	2
Eta mediana (m)	12	108
<i>Caratteristiche cliniche</i>		
Massa	16	4
Dolore addominale	5	1
Altri sintomi	8	2
α -feto-proteina	12	4
HbsAg+	—	1
<i>Malformazioni associate</i>		
S. Beckwith-Wiedemann	1	-
Malformazioni urinarie	3	-

l'exeresi differita radicale e 6 sono attualmente in remissione completa (RC) con un follow-up medio dalla diagnosi di 19 mesi. Due pazienti sono deceduti per recidiva locale a 5 e 12 mesi dalla diagnosi. Cinque bambini (4 EPB e 1 EPC) hanno presentato una progressione di malattia durante la CT preoperatoria (3 in stadio III e 2 in stadio IV). Quattro di essi sono deceduti ad un intervallo di 1-5 mesi dalla diagnosi ed 1 è tuttora vivo con malattia a 22 mesi dalla diagnosi.

Tre dei 4 pazienti con EPC (1 in stadio I, 1 in stadio II, 1 in stadio III) sono attualmente vivi in RC a 17, 22, 27 mesi dalla diagnosi e 1 in stadio IV è vivo con malattia a 24 mesi dalla diagnosi.

L'evoluzione dei 17 bambini con EPB in rapporto allo stadio è illustrata in Tab. V.

La CT impiegata è stata complessivamente ben tollerata. I disturbi più frequenti sono stati nausea e vomito; 8 bambini hanno presentato mielodepressione importante (neutrofili < 500/mm³ e piastrine < 50.000/mm³); le principali infezioni documentate sono state polmoniti in 2 casi e infezioni da catetere venoso centrale in 3 casi.

L'unica complicanza chirurgica di rilievo è stata registrata in 1 caso di EPB che a 3 giorni dall'exeresi differita ha presentato una grave emorragia duodenale: si è reso necessario un reintervento con il quale, attraverso una duodenotomia è stato possibile ottenere un'emostasi definitiva.

DISCUSSIONE

I risultati clinici raggiunti finora in questo studio cooperativo confermano che la resezione chirurgica completa del tumore è la condizione fondamentale per poter sperare nella guarigione di un EPB o di un EPC: i 6 casi che hanno ottenuto alla diagnosi un'exeresi radicale e un caso dei due con residui microscopici sono attualmente in RC.

TABELLA V

<i>HEPA 88 17 EPB: Evoluzione in rapporto al trattamento</i>					
	<i>Exeresi d'embée</i>		<i>Chemioterapia iniziale</i>		
Stadio	I	II*	III	IV	Tot.
Pazienti	5	1	9	2	17
R.C.	5	-	4	1	10
Vivo con malattia	-	1	-	-	1
Deceduti	-	-	5*	1*	6

R.C. = Remissione Completa

* 3 pazienti in St. III e 1 in St. IV hanno presentato progressione di malattia

Tuttavia, la percentuale di resecabilità alla diagnosi in questa casistica, come in altre descritte in letteratura, è modesta ($8/21 = 38\%$) e quindi di particolare importanza si è rivelato l'impiego di una CT che potesse rendere asportabili tumori inizialmente non operabili. L'associazione CPDD-ADR, adottata attualmente anche negli studi del CCSG sembra poter fornire le migliori garanzie di successo per l'EPB. Pierro ⁽⁴⁾ riferisce che di 11 casi con EPB inizialmente inoperabili, sottoposti a CT con CPDD-ADR, asportazione radicale e successiva CT, 7 hanno avuto esito soddisfacente. Ortega ⁽²⁾ riporta dati analoghi in 10 EPB non operabili e sottoposti a CT: 8 poterono essere operati con successo e ottennero la guarigione. Nella nostra esperienza la percentuale di risposta degli EPB a questo trattamento non è stata così alta come in altri studi ($7/11 = 64\%$). Sottolineiamo comunque che tutti i 7 pazienti hanno potuto ottenere un'exeresi completa e che 5 di essi sono attualmente in RC fuori terapia. Per una valutazione definitiva sarà sicuramente necessario un ulteriore periodo di follow-up, ma questi primi risultati ci suggeriscono di insistere in questa direzione ed eventualmente di allargare le indicazioni alla CT preoperatoria. Un contributo importante potrà emergere in questo senso dal 1° protocollo della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica (SIOP) per i tumori del fegato: questo studio, iniziato nel gennaio '90, privilegia largamente la CT preoperatoria, secondo la stessa filosofia già adottata per il tumore di Wilms, escludendo in pratica da questo trattamento solo un piccolo gruppo di neoplasie di piccole dimensioni situate nei segmenti epatici laterali ⁽⁵⁾. Meno incoraggianti sembrano i risultati ottenuti dalla CT nei confronti dell'EPC, così come accade nelle forme dell'adulto. Ortega ⁽²⁾ ha riferito che 3 dei 5 pazienti trattati con CPDD/ADR avevano ottenuto una remissione parziale, ma solo 1 poté essere sottoposto ad una chirurgia radicale. Nella nostra serie, un paziente ha ottenuto una remissione parziale ed è stato sottoposto con successo ad exeresi. Nonostante queste difficoltà e proprio per la rarità degli EPC, gli attuali protocolli di

cura raccomandano una medesima CT per E ed EPC: solo in questo modo potranno infatti essere ottenute retrospettivamente informazioni prognostiche sulla reale efficacia della terapia.

In conclusione, la combinazione CPDD/ADR sembra essere molto efficace nell'indurre una riduzione degli EPB e nel consentirne l'asportazione. Nella nostra esperienza gli EPB diventano compatti e solidi, rendendo più agevole la resectione, con minor rischio di rotture ed emorragie.

L'associazione CPDD/ADR è risultata efficace anche nel controllo della malattia successivamente all'asportazione radicale del tumore primitivo mentre non lo è stata nei casi con residui crosopici che probabilmente richiedono un trattamento complessivo più aggressivo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Exelby P.R., Filler R.M., Grosfeld J.L.: *Liver tumors in children in the particular reference to hepatoma and hepatocellular carcinoma*. J. Ped. Surg. 329, 1975.
- (2) Ortega J.A., Ablin A., Hass J., Quinn J., Feus J., Llyoid D., Krailo M., Hammond D.: *Successful resectability of liver tumors following continuous infusion chemotherapy with CPDD-ADR*. SIOP Meeting Abstract. Med. Ped. Onc. 17: 277, 1989.
- (3) Perilongo G., Guglielmi M.: *Protocollo di diagnosi e cura per i tumori epiteliali primitivi del fegato in pediatria*. AIEOP, 1988.
- (4) Pierro A., Langevin A.M., Filler R.M., Liv Phillips M.J., Greenberg M.L.: *Preoperative chemotherapy in «unresectable hepatoblastoma»*. J. Ped. S 204: 24, 1989.
- (5) Plaschkes J., Pritchard S., Vos A., Perilongo G.: *Liver tumors study: hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma*. SIOP, Prot. 1990.
- (6) Quinn J.J., Altman A.J., Robinson H.T.: *Actinomycin and cisplatin for hepatoblastoma*. Cancer 1926, 1985.

*Presentato al 27° Congresso
della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica
Siena 1991*

*Con il contributo della Associazione Italiana
per la Ricerca sul Cancro*