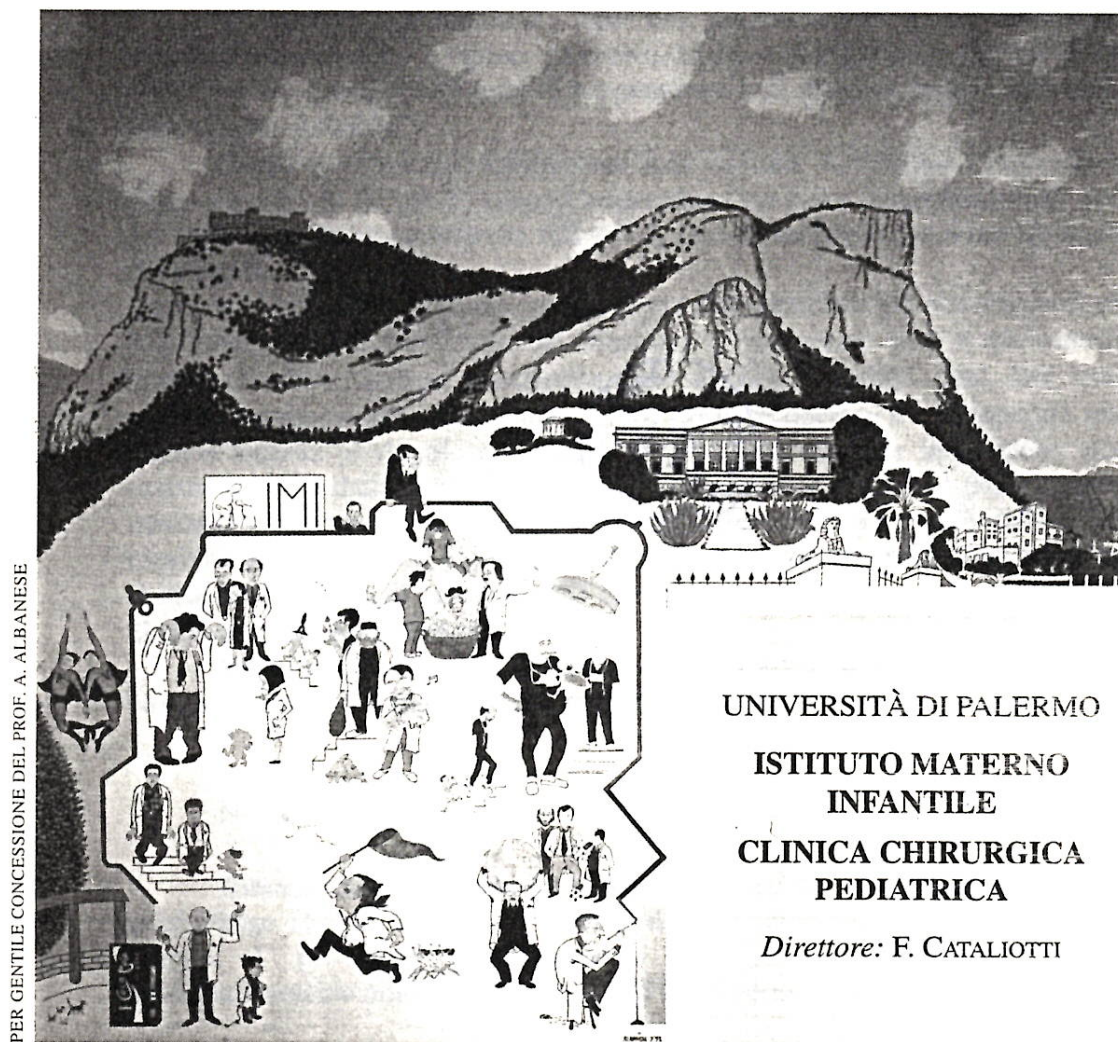


97

72nd COURSE: SURGICAL PAEDIATRIC PATHOLOGY RECENT TRENDS ON DIAGNOSIS, BIOTECHNOLOGY, TREATMENT - 4th COURSE



UNIVERSITÀ DI PALERMO
ISTITUTO MATERNO
INFANTILE
CLINICA CHIRURGICA
PEDIATRICA

Direttore: F. CATALIOTTI

Erice, 9-14 Marzo 1994

ETTORE MAJORANA CENTRE FOR SCIENTIFIC CULTURE
INTERNATIONAL SCHOOL OF MEDICAL SCIENCES

Trattamento Chirurgico dei Neuroblastomi IV-S

M. Guglielmi, B. De Bernardi, S. Federici, G.P. Cuneo,
C. Boglino, F. Siracusa, A. Leggio, F. Cozzi, G. Cecchetto,
L. Musi, T. Bardini, A.M. Fagnani, G. Cannada Bartoli, D. Rogers,
P. Magillo, M. Conte, P. Bruzzi

*Divisione di Chirurgia Pediatrica, Università di Padova, Bologna, Palermo, Bari, Napoli,
Roma, Vicenza, Milano, Torino*

*Dipartimento di Emato-Oncologia e Chirurgia, Ospedale "G. Gaslini", Genova
Ospedale "Bambino Gesù", Roma
Queen Elizabeth Hospital, London, U.K.*

Si ammette generalmente che nei neuroblastomi IV-S convenga asportare prima o dopo il tumore primitivo. L'idea è che il tumore primitivo, se viene lasciato, possa essere sede di progressione o di recidiva oppure diventare fonte di altre metastasi.

Queste direttive chirurgiche sono state adottate dal Gruppo Cooperativo Italiano per il NB (ICGNB: Italian Cooperative Group for Neuroblastoma), che dal 1976 al 1992 ha raccolto 91 NB IV-S, le cui caratteristiche sono riportate nella tabella 1.

L'exeresi chirurgica del tumore primitivo era raccomandata già alla diagnosi se lo permettevano le condizioni del bambino e l'intervento non si presentava troppo rischioso, oppure successivamente appena possibile. Nei casi con regressione progressiva del tumore la decisione se operare o non operare era tuttavia lasciata al singolo chirurgo. Dal 1985 una ulteriore indicazione alla exeresi nasceva dalla necessità di avere a disposizione materiale per gli studi istologici e biologici. Era inoltre prevista CT differenziata a seconda dell'età del bambino (sopra o sotto i 6 mesi); dal 1985 era però raccomandato, nei bambini al di sotto di 6 mesi, di evitare sia CT che RT, salvo in presenza di progressione di malattia con pericolo di vita.

Viene qui analizzata l'influenza che può avere avuto la chirurgia del tumore primitivo sul destino di questi 91 bambini con NB IV-S.

Risultati

Attualmente 73 pazienti (81%) sono vivi, con follow-up mediano di 82 mesi (range 16-140 mesi). Dei 18 decessi 17 bambini sono morti a causa del tumore, 1 per sepsi conseguente a CT. La sopravvivenza è stata significativamente migliore nei bambini di età superiore a due mesi alla diagnosi

(90% contro il 59%; $p < .0005$); nessun rapporto significativo è emerso fra sopravvivenza e sesso, sede del tumore primitivo, sede delle metastasi, tipo di CT, secrezione urinaria di VMA e HVA, livelli serici di ferritina o LDH o NSE, amplificazione di N-myc.

Sesso	N.	%
M	61	67
F	30	33
Età media	2 mesi	
Età (mesi)		
0 - 5	78	85
6 - 11	13	15
Tumore primitivo		
Surrene	59	65
Mediastino	10	11
Altri	11	12
Non definito	11	12
Organi infiltrati dal tumore		
Solo fegato	45	48
Fegato + Midollo osseo	16	18
Fegato + Pelle	12	13
Fegato + Midollo osseo + Pelle	6	7
Solo midollo osseo	8	10
Solo pelle	4	4
VMA (69 testati)		
< 2.5 SD	11	16
≥ 2.5 SD	58	84
HVA (35 testati)		
< 2.5 SD	7	20
≥ 2.5 SD	28	80
LDH (IU/l) (61 testati)		
< 1000	52	85
≥ 1000	9	15
Ferritina (ng/ml) (46 testati)		
< 150	26	56
≥ 150	20	44
NSE (ng/ml) (25 testati)		
< 100	21	84
≥ 100	4	16
N-myc copie (26 testati)		
< 10	24	92
≥ 10	3	8

Tab. 1. Caratteristiche di 91 pazienti con NBL IV-S

L'exeresi completa (residui inferiori a 2 mL) del tumore primitivo è stata attuata in 35 bambini, 22 alla diagnosi e 13 dopo 1-12 mesi (tabella 2). Un solo

bambino morì e il decesso fu causato da recidiva a livello del tumore primitivo. Altri tre bambini presentarono eventi sfavorevoli non mortali: una recidiva nella sede del tumore primitivo regredita poi senza reintervento; una progressione a IV stadio (dopo parziale regressione) senza interessamento della sede del tumore primitivo e con successiva RC; una recidiva al solo midollo osseo dopo RC e con successiva nuova RC.

	Numero pazienti	Decessi
Exeresi completa	35	1
Exeresi parziale	7	2
Non exeresi	49	15
TOTALE	91	18

Tab. 2 – Chirurgia del tumore primitivo e mortalità

In 7 bambini venne eseguita exeresi parziale (>50%) del tumore primitivo (tabella 2). Due bambini sono deceduti per progressione al fegato e al midollo osseo ma non a livello del tumore primitivo.

In 49 bambini non si procedette ad exeresi del tumore primitivo e 15 sono deceduti (tabella 2). La tabella 3 mostra che questo gruppo di 49 casi non operati è in realtà molto disomogeneo. Esso comprende infatti:

- 11 casi in cui il tumore primitivo non venne operato perchè non era localizzabile (2 decessi);
- 9 casi deceduti per progressione continua tale da non consentire in nessun momento del decorso l'intervento chirurgico;
- 29 casi in cui l'exeresi avrebbe potuto essere eseguita ma fu omessa per decisione medico-chirurgica locale.

	Numero pazienti	Decessi
Tumore primitivo non identificato	11	2
Progressione di malattia	9	9
Decisione medico-chirurgica	29	4
TOTALE	49	15

Tab. 3 – Pazienti non operati

In questi 29 bambini non operati per decisione medico-chirurgica (e quindi comparabili con i 35 sottoposti ad exeresi completa) si ebbero 4 decessi: un bambino era in CR a 3 mesi quando presentò recidiva del tumore primitivo e nel midollo (nessuna chirurgia successiva); un secondo paziente era in CR a 9 mesi e presentò recidiva nel fegato a 21 mesi; gli altri 2 bambini ebbero



progressione a livello osseo e del midollo osseo dopo remissione parziale. Sempre in questo gruppo di 29 bambini, altri 5 pazienti presentarono eventi sfavorevoli non mortali nel decorso della malattia: 3 pazienti ebbero recidiva dopo CR e 2 pazienti progressione dopo remissione parziale, ma in nessuno la recidiva o la progressione interessarono il tumore primitivo e tutti conseguirono poi la RC definitiva senza chirurgia.

La tabella 4 riporta le sedi di progressione (19 casi) e di recidiva (8 casi). Il tumore primitivo risulta interessato in 5 casi, due di progressione e tre di recidiva. I 2 bambini con progressione del tumore primitivo non erano stati operati ma il tumore poté essere asportato con intervento sollecito (il tumore era endotoracico in ambedue i casi) quando comparve la progressione e tutti e due guarirono. Dei 3 bambini con recidiva a livello del primitivo, 2 erano stati sottoposti ad exeresi completa alla diagnosi: 1 operato alla nascita morì per recidiva del primitivo a 7 mesi, l'altro operato a 2 mesi e in CR già a 4 mesi, recidivò localmente a 32 mesi e conseguì una nuova e definitiva CR a 35 mesi senza intervento; il terzo bambino, non operato per decisione medico-chirurgica, era in CR a 3 mesi, recidivò a livello del tumore primitivo e del midollo osseo a 25 mesi e morì a 27 mesi.

	Progressione	Recidiva	Decesso
Fegato	9	1	10
Fegato + Midollo osseo	2	-	2
Midollo osseo + Linfonodi	-	1	0
Linfonodi	1	-	0
IV Stadio	5	3	3
Tumore primitivo	2 *	2 **	1
Tumore primitivo e Midollo	-	1 ***	1
TOTALE	19	8	17

Tab. 4 - Sedi di progressione o di recidiva

* Guariti con exeresi del tumore primitivo dopo progressione

** Recidive dopo exeresi completa, uno deceduto

*** Recidiva in non operato e dopo CR

Discussione

Nella letteratura si trovano dati contrastanti sulla utilità della exeresi del tumore primitivo nel NB IV-S. Accanto a casistiche dalle quali risulterebbe un ruolo positivo della chirurgia iniziale o differita sul destino di questi bambini, ce ne sono altre nelle quali la chirurgia appare invece irrilevante agli effetti della sopravvivenza. Fra queste ultime casistiche si colloca anche la nostra.



Fra i 91 NB IV-S osservati dal ICGNB i 35 con exeresi completa del tumore primitivo hanno avuto un decorso molto favorevole (un solo decesso).

In contrasto con questo gruppo delle exeresi complete stanno il gruppo delle exeresi incomplete (7 bambini con 2 decessi) e il gruppo dei non operati (49 bambini con 15 decessi). Da questi dati sembrerebbe del tutto ovvio concludere a favore della utilità della asportazione del tumore primitivo.

Occorre tuttavia osservare che:

1. le 7 exeresi incomplete sono un gruppo numericamente troppo modesto per permettere qualche conclusione valida.
2. i 49 bambini non operati non possono essere valutati tutti insieme agli effetti del ruolo della chirurgia. Essi infatti comprendono tre sottogruppi che hanno un significato sicuramente molto differente. Un primo sottogruppo è quello degli 11 bambini nei quali il tumore primitivo non era localizzabile e nei quali quindi l'intervento chirurgico non era in nessun modo proponibile: ci sono stati in questo sottogruppo 2 decessi. Un secondo sottogruppo comprende 9 bambini quasi tutti diagnosticati nei primi due mesi di vita, nei quali c'è stata una progressione neoplastica che ha portato al decesso prima che l'intervento chirurgico risultasse fattibile; l'epatomegalia progressiva fu la principale causa di morte in questi 9 bambini. Il terzo sottogruppo di 29 bambini è l'unico comparabile con il gruppo dei bambini sottoposti ad exeresi completa perchè costituito da pazienti nei quali l'intervento chirurgico non è stato eseguito per decisione medico-chirurgica. Fra questi 29 bambini ci sono stati 4 decessi: 2 per recidiva tardiva dopo CR (nel fegato in 1, nel tumore primitivo e nel midollo nell'altro) 2 per progressione al midollo osseo e all'osso senza coinvolgimenti del tumore primitivo.
3. per quanto riguarda infine i bambini con exeresi completa bisogna tenere presente che presupposto necessario per attuare la chirurgia era lo stato generale buono del paziente: sembra quindi ragionevole ammettere che ciò abbia determinato una scelta "a priori" fra i pazienti e che questo gruppo di operati rappresenti pertanto un gruppo di malati a basso rischio rispetto agli altri. L'unico decesso fra i bambini con exeresi completa è legato comunque a recidiva a livello del tumore primitivo.

Nella nostra esperienza il decorso clinico dei NB IV-S appare dipendere principalmente dall'età e dall'interessamento del fegato. Analizzando gli eventi sfavorevoli (fatali e non) si riscontra che il tumore primitivo è stato sede di progressione o di recidiva in 5 casi su 27 e che solo 2 di questi 5 bambini sono morti su un totale di 17 decessi legati alla neoplasia (un altro decesso avvenne per sepsi da CT). Questi 2 decessi per recidiva del tumore primitivo sono rappresentati il primo da un bambino già sottoposto ad exeresi completa, il secondo da un bambino non operato per scelta medico-chirurgica.

La conclusione è che nella nostra casistica non emergono dati sicuri per sostenere che il tumore primitivo nei NB IV-S debba essere asportato o alla



diagnosi o successivamente appena possibile. L'exeresi del primitivo non sembra infatti influenzare di per sè il destino del paziente nè mettere al riparo da recidive locali. Due bambini (inizialmente non operati manifestarono poi progressione del tumore primitivo (endotoracico), che venne asportato a questo punto con successiva guarigione. Forse segni eventuali di progressione del tumore primitivo costituiscono l'unica chiara indicazione alla sua exeresi, se ciò risulta fattibile.

Bibliografia

1. Berthold F., Harms D., Lampert F. e altri: Risk factors in neuroblastoma in infants. In Lapert F. Cordero di Montezemolo L., Pession A. e altri: *Contribution to oncology. Vol. 41 Cancer in first year of life. Basel-Karger 1990, pg. 101.*
2. De Bernardi B., Pianch C., Boni L. e altri: Disseminated neuroblastoma (stage IV and IV-S) in the first year of life. *Cancer 70:1625, 1992.*
3. Haas D., Ablin A.R., Miller C. e altri: Complete pathologic maturation and regression of stage IV-S neuroblastoma without treatment. *Cancer 62:818, 1988.*
4. Martinez D.A., King D.R., Ginn-Pease M.E. e altri: Resection of the primary tumor is appropriate for children with stage IV-S neuroblastoma: an analysis of 37 patients. *J. Ped. Surg. 27:1016, 1992.*
5. Nickerson H.J., Nesbit M.E., Grosfeld J.L., et al: Comparison of stage IV and stage IV-S neuroblastoma in the first year of life. *Med. Ped. Oncol. 13:261, 1985.*