



CHIRURGIA PEDIATRICA

Alberto Ottolenghi

G. Amici	P. Dodero	A. Ottolenghi
T. Bardini	R. Dòmini	A. Pampaloni
G. Bettili	L. Fasoli	L. Perelli
F. Cataliotti	P. Georgacopulo	G. Perrino
G. Caccia	M. Guglielmi	A. Settimi
G. Cecchetto	V. Jasonni	G. Tota
E. De Grazia	A. Leggio	B. Zuccarello

La chirurgia gastroenterologica

GUIDOTTI



Il neuroblastoma

F. CATALIOTTI, F. SIRACUSA, M.R. DI PACE, S. CASCIO

Introduzione

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 dell'Associazione di Ematologia 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.

Anatomia patologica

IL NB è una neoplasia a piccole cellule rotonde blu, caratteristica istologica che condivide con il sarcoma di Ewing, il linfoma non Hodgkin, tumori neuroectodermici periferici (PNET) e con i sarcomi delle parti molli.

La diagnosi differenziale con queste neoplasie richiede l'ausilio dell'immunocitochimica e della microscopia elettronica.

La già accennata diversità istopatologica consente di distinguere tre differenti modelli a graduale stadio maturativo.^①

Clinica

Dal punto di vista clinico il NB presenta caratteristiche peculiari quali: diverso comportamento a seconda dell'età alla diagnosi, inferiore o superiore

^① Il *tipico NB* è provvisto di una capsula assai regolare e discontinua con forma plurilobata. L'aspetto istologico è 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) è patognomonica delle forme più indifferenziate.

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

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

re 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 4 anni di età ed il 36% prima di un anno.

L'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 del sistema nervoso simpatico e all'età del paziente; tanto più grande è il paziente tanto più probabile sarà la localizzazione addominale, al contrario per la sede cervicale e per quella toracica, più frequenti 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, intra-addominale 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 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, encefalopatia mioclonica e diarrea acquosa.

Diagnosi

L'evidenza clinica e/o ecografica di massa associata 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, sostanze presenti nel siero o nelle urine di pazienti affetti da neoplasia e prodotte o dal tumore stesso o dall'organismo in risposta alla presenza di malattia neoplastica, ha assunto oramai una notevole importanza nell'iter diagnostico.^①

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.

Approccio terapeutico

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 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 diagnosti-

^① L'*ecografia* è l'esame che consente il primo "contatto" con la neoplasia, caratterizzandola per la struttura solida, ecogena e ad aspetto omogeneo.

La *tomografia assiale computerizzata (TAC)*, permette di definire meglio la sede del tumore, la natura, le dimensioni, e i rapporti con gli organi vicini.

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.

La *scintigrafia* con Metossi-Iodio-Benzil-Guanidina (MIBG) permette di valutare l'interessamento dello scheletro e delle parti molli. Oggi tale metodica comincia ad avere anche un ruolo terapeutico, constatata la possibilità di un trattamento di residui neoplastici con somministrazione di MIBG a dosi e ad intervalli ancora in esame. La possibilità di falsi negativi (il 5-10% dei casi non mostra captazione MIBG) prevede l'uso della scintigrafia con Tecnezio 99 (Tc 99).

ci, 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.

È 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.* 20% dei casi; prognosi di norma eccellente; nessun trattamento chemioterapico precauzionale. L'esame dei casi trattati secondo queste direttive ha mostrato una sopravvivenza del 93%, con 94% per il gruppo 1, del 96% 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 centra-

Stadiazione Associazione Italiana di Emato Oncologia Pediatrica (AIEOP).

Stadio

- 1** Neoplasia asportata in modo macroscopico e radicale senza rottura accidentale. LN regionali negativi
- 2 StR**
- 2 a Neoplasia asportata con residui macroscopici minimi (volume <2ml)
- 2 bl Tumore asportato in toto o con residui <2ml, ma con LN infiltrati, età <1 anno
- 2 cl Tumore asportato in toto o con residuo >2ml, con estensione tumorale ai forami intervertebrali, senza segni clinici di compressione midollare
- 2 clI Come Stadio 2 cl, ma con segni clinici di compressione midollare
- 2 dl Tumore asportato in toto o con residui <2ml, ma con rottura accidentale pre- o intra-operatoria, età < 1 anno
- 2 AR**
- 2 blI Tumore asportato in toto o con residui <2ml, ma con LN infiltrati, età ≥1 anno
- 2 dlI Tumore asportato in toto o con residui <2ml, ma con rottura accidentale pre- o intra-operatoria, età ≥1 anno
- 3 StR** Neoplasia *extra-addominale* inoperabile, oppure operata con residuo >2ml
Neoplasia di qualunque sede, inoperabile, o operata con residuo >2ml, età <1 anno
- 3 AR** Neoplasia *addominale* inoperabile, o operata con residuo >2ml, età ≥1 anno
- 4 StR** Neoplasia disseminata, esclusi Stadio IV-s, in casi di età tra 0-5 mesi
- 4 RI** Neoplasia disseminata, età tra 6-11 mesi
- 4 AR** Neoplasia disseminata, età tra 1-15 anni
- IV-S** Neoplasia primitiva che non supera la linea mediana, con lesioni epatiche, cutanee o midollari (in qualunque combinazione), in pazienti di età tra 0-11 mesi

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

le. L'età inferiore all'anno e la sede non addominale della neoplasia caratterizzano questi pazienti a rischio standard mentre per quelli a rischio elevato, con neoplasia addominale ed età maggiore di 1 anno, è previsto un trattamento con cicli di chemioterapia ad alte dosi.

La rivalutazione clinico-strumentale dopo la chemioterapia consente di avviare il paziente alla chirurgia. Questo approccio pare influenzare significativamente 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.

- *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 responsivi e sottoponibili successivamente ad exeresi chirurgica, sia la durata mediana della sopravvivenza, pur se rimane altissima la percentuale di recidiva anche dopo i 5 anni.
- *NB stadio IV-s*. Questa evenienza plurifocale (5-10%), che interessa pazienti al di sotto dei 6 mesi di vita, è 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 è unico: è 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.

Bibliografia Tumori epatici

1. Haas J.E., Muczynski K.D., Krailo M.: Histopathology and prognosis in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1989; 64: 1082-1095
2. Habrand J.L.: Role of radiotherapy in hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results of survey conducted by the SIOP liver tumor group. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1991; 19: 208
3. Ninane J., Perilongo G., Statens J.P., et al.: Effectiveness and toxicity of cisplatin doxorubicin in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1991; 19: 199-203
4. Ortega J.A., Krailo M.D., Uaans J.E., et al.: Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy. A report from the children's cancer study group. *J. Chir. Oncol.*, 1991; 9: 2167-2176
5. Perilongo G., Cecchetto G., Ninane J., Guglielmi M.: Tumours of the liver and biliary tract. In: Sokal (Ed.) *Management of digestive and liver disorders in infants and children*. Amsterdam Elsevier, 1993; 645-657
6. Pontisso P., Perilongo G., Basso G., Cecchetto G.: Latent hepatitis B virus infection in childhood hepatocellular carcinoma: analysis by polymerase chain reaction. *Cancer*, 1992; 69: 2731-2735
7. Ware R., Friedmann H., Filston H.C., et al.: Childhood hepatic mesenchimoma: successful treatment with surgery and multiple agent chemotherapy. *Med. Ped. Onc.*, 1988; 16: 62-65
8. Yen Hsuan Ni, Chand M.H., Usu H.Y., et al.: Hepatocellular carcinoma in childhood. Clinical manifestation and prognosis. *Cancer*, 1991; 68: 1737-1741

Bibliografia Tumori del tubo digerente

1. Taminiu J.: Polyps and tumours of the gastrointestinal tract. In: Sokal (Ed.) *Management of digestive and liver disorders in infants and children*. Amsterdam, Elseviers, 1993; 29: 409-415

2. Pratt C.B., Douglass E.C.: Management of the less common cancers of childhood. In: *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia Lippincott (2a Ed.), 1993; 38: 913-936
3. Leichtner A.M.: Intestinal neoplasms. In: Walker A. (Ed.) *Pediatric gastrointestinal disease*. Philadelphia, Decker, 1991; 456-461
4. Pratt C.B., Rao B.N., Fleming I.D., et al.: Colon carcinoma in adolescents. *Med. Ped. Onc.*, 1991; 19 (5): 397
5. Murphy S.B., Fairclough D.L., Hutchinson R.E.: Non Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J. Clin. Oncol.*, 1989; 7: 186-193
6. Hays D.M.: Non Hodgkin's liphoma. In: Hays D.M. (Ed.) *Paediatric surgical oncology*. Stratton, 1986; 12: 177-188
7. Patte C.: Childhood non Hodgkin limphoma. In: Plowman C.R., Pinkerton C. (Eds.) *Paediatric oncology. Clinical practice and controversies*. 1992; 11: 198-214
8. Fleming I.D., Turk P.S., Murphy S.B., et al.: Surgical implication of primary gastrointestinal lymphoma of childhood. *Arch. Surg.*, 1990; 125 (2): 252-256

Bibliografia Il neuroblastoma

1. Bertani-Dziedzic L., Dziedzic S.W.: Catecholamine metabolism in neuroblastoma. In: Pochedly C. (Ed.) *Neuroblastoma: Tumor Biology and Therapy*. Boca Raton, CRC, 1990; 69-91
2. Borrello M.G., Bongarzone I., Pierotti M.A. et al.: *trk* and *ret* proto-oncogene expression in non-advanced stages. *Int. J. Cancer*, 1993, 54, 540-545
3. Brodeur G.M., Seeger C., De Bernardi B., et al.: International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.*, 1988; 6: 1874-1881
4. Brodeur G.M.: Molecular biology and genetics of human neuroblastoma. In: Pochedly C. (Ed.) *Neuroblastoma: Tumor Biology and Therapy*. Boca Raton, CRC, 1990; 31-50
5. 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.*, 1993, 11, 1466-1677
6. Cavazzana A., et al.: Aspetti biologici del Neuroblastoma. 50th Course: Surgical Paediatric Pathology Recent Trends on Diagnosis, Biotechnology, Treatment II Course. Priulla Ed., 1991; 93
7. 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.* 1993; 1: 23
8. Cheung N.K.W.: Immunotherapy. Neuroblastoma as a model. *Ped. Clin. North America*, 1991; 38: 425-437
9. Christiansen H., Bielke W., Cremer T., et al.: Cytogenetics of neuroblastoma in infancy. In: *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. In: *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