



ETTORE MAJORANA CENTRE
FOR SCIENTIFIC CULTURE
INTERNATIONAL SCHOOL
OF MEDICAL SCIENCES

ERICE
22-30 OCTOBER
1990

50th Course:
Surgical
Paediatric
Pathology
Recent Trends
on Diagnosis,
Biotechnology,
Treatment
II Course

F. Cataliotti
Director of the Course
Head Clinica Chirurgica
Pediatrica
Palermo University

M. Guglielmi*, G. Cecchetto*, F. Siracusa**
M.R. Di Pace**, F. Cataliotti**, M. Lo Curto***

LA CHIRURGIA DEI TUMORI GERMINALI NELL'ETÀ PEDIATRICA

I tumori germinali *benigni* quasi sempre possono essere asportati completamente con interventi non mutilanti, le cui modalità tecniche sono codificate da tempo. La loro chirurgia non pone problemi (1).

I tumori germinali *maligni* invece presentano non di rado diffusione locale tale da non consentire subito exeresi radicali o da consentirle solo a prezzo di gravi sacrifici anatomici (chirurgia mutilante). Come per altre neoplasie chemiosensibili, l'approccio chirurgico di radicalità immediata a tutti i costi è abbandonato, perché la CT è in grado di ridurre il tumore facilitandone l'exeresi differita senza quelle mutilazioni che sarebbero state inevitabili operando all'inizio (chirurgia differita dopo CT) (1).

Tutti i protocolli sono d'accordo che nell'età pediatrica soltanto i tumori germinali maligni passibili di exeresi completa mediante interventi conservativi devono essere asportati d'embloè: *la chirurgia iniziale non deve essere mutilante*. La presenza di metastasi non controindica l'immediata exeresi del primitivo, ove possibile. Come al solito, il chirurgo è tenuto ad eseguire biopsie lungo i margini della exeresi per il controllo istologico della radicalità.

Quando l'exeresi radicale conservativa non appare attuabile, si discute se sia vantaggioso che il chirurgo asporti subito quanto può del tumore (ovviamente senza mutilazioni) per lasciare alla CT residui neoplastici ridotti al minimo (chirurgia riduttiva), oppure se sia meglio evitare exeresi incomplete e limitarsi alla biopsia. Il protocollo italiano consiglia la biopsia: *naturalmente un intervento iniziale almeno bioptico con prelievi generosi, spesso multipli, è tassativo in tutti i casi prima della CT*.

I bambini *solo biopsiati* e quelli con eventuali *residui macroscopici dopo chirurgia iniziale* vengono rivalutati per verificare la fattibilità di una nuova chirurgia dopo un periodo di CT più o meno lungo a seconda dei protocolli (circa 3 mesi nel protocollo

* Divisione di Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

** Clinica Chirurgica Pediatrica, Istituto Materno Infantile, Università di Palermo

*** Clinica Pediatrica, Università di Palermo

italiano). Un reintervento viene deciso se quanto resta del tumore appare a questo punto asportabile radicalmente. In caso di remissione clinica completa dopo la CT occorre stabilire, in rapporto alla sede della neoplasia, se vale la pena di controllare chirurgicamente (e quindi istologicamente) la remissione stessa. Il protocollo italiano propone che anche dopo i primi tre mesi *la chirurgia sia però non mutilante*: i bambini con risposta insufficiente (exeresi radicale conservativa ancora non fattibile) continuano con altri cicli di CT e sono di nuovo rivalutati successivamente per una chirurgia che potrà essere allora anche mutilante.

I bambini *con residui microscopici* dopo exeresi iniziale sono sottoposti a CT ma non a successivi reinterventi (a meno che, naturalmente, non compaiano recidive locali).

Un aspetto importante della chirurgia dei tumori germinali maligni riguarda *i linfonodi regionali*. In linea generale si considera opportuno che in occasione di interventi di exeresi (non di semplice biopsia) sia prima che dopo CT, il chirurgo asporti per quanto possibile i linfonodi regionali aumentati di volume o francamente neoplastici, e che ne prelevi a scopo bioptico quando essi appaiono macroscopicamente normali: tutto ciò trova però indicazione solo se non appesantisce eccessivamente l'intervento di exeresi del tumore primitivo oppure non rende necessari interventi ulteriori troppo indaginosi. Rispetto al passato hanno sicuramente perso importanza gli svuotamenti linfoghiandolari a scopo radicale, perché le metastasi linfonodali (specialmente se microscopiche) possono essere eliminate dalla CT più facilmente che dalla chirurgia. Nel protocollo italiano svuotamenti linfoghiandolari a scopo radicale non sono previsti in nessun caso.

TUMORI SACRO COCCIGEI

L'exeresi molto spesso è possibile per via posteriore, talora è necessaria una via combinata posteriore e laparotomica. In ogni caso il coccige deve essere asportato in blocco col tumore. Tutto questo fa parte «da sempre» del bagaglio tecnico classico di ogni chirurgo pediatra (1,2).

A differenza dei tumori benigni che possono praticamente tutti essere asportati in modo completo con relativa facilità, quelli maligni frequentemente non sono suscettibili di exeresi radicale conservativa d'embèle (1,3). Come è stato detto sopra, per questi tumori localmente estesi il protocollo italiano prevede una chirurgia iniziale limitata alla biopsia. L'organo che più spesso viene coinvolto localmente e che deve essere conservato a tutti i costi è il retto. Un eventuale intervento di colostomia temporanea non va considerato mutilante; lo è invece, evidentemente, l'amputazione del retto (3) che può essere legittimo eseguire solo dopo aver esaurito ogni altra possibilità terapeutica (chirurgia differita dopo CT secondo i criteri generali).

In tutti i casi in cui si renda necessario l'approccio laparotomico (sia in fase di chirurgia iniziale che dopo CT), il chirurgo deve approfittarne per eseguire uno staging analogo a quello descritto per l'ovaio. Tale staging, obbligatorio per i tumori maligni, va tuttavia fatto anche per quelli apparentemente benigni, perché sorprese istologiche sono sempre possibili.

Se un tumore, apparentemente benigno, asportato per via posteriore risulta poi maligno allo studio istologico, è indicato reintervenire prima di altre terapie per prelevare linfonodi crurali a scopo bioptico; il paziente non sarà però sottoposto a laparotomia. Analogamente, se un tumore di cui si conosce la malignità, può essere asportato per via posteriore, vanno prelevati i linfonodi crurali nel corso dello stesso intervento, ma non è indicata una laparotomia di staging.

TESTICOLO

La chirurgia del tumore primitivo (orchietomia + funicolectomia per via inguinale) è ben codificata; tuttora discussa è quella dei linfonodi regionali (retroperitoneali) (1). Tumori testicolari non asportabili radicalmente d'èmblée sono davvero eccezionali. In pratica non esiste una chirurgia differita del tumore primitivo. Dopo CT ci possono essere indicazioni solo per l'esplorazione chirurgica dei linfonodi retroperitoneali.

Tumore primitivo

Spesso il bambino si presenta con una massa scrotale palpata accidentalmente, di cui è necessario accertare la natura. Eseguita l'ecografia (se si vuole), fatti i prelievi per i markers (obbligatori), l'accertamento è chirurgico per via inguinale (*non scrotale*). Sono controindicate agobiopsie per via scrotale e non.

L'esplorazione per via inguinale comporta in primo luogo il clampaggio del funicolo a livello dell'anello profondo (ovviamente dopo apertura del canale inguinale), poi la lussazione dallo scroto del testicolo con la massa. La manovra di lussazione va fatta delicatamente per evitare che la massa si rompa: la rottura è un grave errore, quasi sempre imputabile all'operatore. Se la massa ha caratteri evidenti di malignità, si fa subito l'orchietomia con funicolectomia; se ci sono dubbi, bisogna eseguire biopsia al congelatore e decidere di conseguenza.

Nel caso di intervento d'urgenza (sospetta torsione) o comunque nella impossibilità di esame istologico estemporaneo, il chirurgo talora è costretto a fare una biopsia e a rimettere il testicolo nello scroto, rimandando l'eventuale orchietomia con funicolectomia ad un ulteriore intervento. Se la biopsia risulta positiva il reintervento dovrà obbligatoriamente comprendere in questi casi anche l'emiscrotectomia. La emiscrotectomia è parimenti obbligatoria se è stata eseguita in precedenza orchietomia per via scrotale (per esempio per sospetta torsione) ed anche in caso di agobiopsia scrotale.

Linfonodi retroperitoneali

Nell'età adulta la maggioranza dei protocolli prevede tuttora la linfadenectomia retroperitoneale (4, 5, 6) (omolaterale se i linfonodi appaiono macroscopicamente normali, bilaterale se sono grossolanamente invasivi) nei tumori non seminomatosi in stadio clinico I (linfonodi negativi alle tecniche diagnostiche di imaging) e II (linfonodi positivi alla imaging). Negli stadi clinici I esistono in circa il 30% dei casi metastasi microscopiche (o comunque troppo piccole per essere viste radiologicamente), le quali possono essere asportate solo facendo la linfadenectomia in tutti i casi; che nel 70% degli stadi clinici I la linfadenectomia risulti superflua (linfonodi istologicamente negativi) viene considerato un prezzo ragionevole per la radicalità terapeutica (4, 6, 8, 9).

Tuttavia *nei bambini* in stadio clinico I l'esame istologico dei linfonodi prelevati con linfadenectomia retroperitoneale ha dimostrato che le metastasi sono molto più rare che nell'adulto e tanto più rare quanto più il bambino è piccolo. Per questo esiste ormai da tempo un accordo generale nell'omettere la linfadenectomia retroperitoneale *almeno* negli stadi clinici I di età inferiore a 2 anni; per gli stadi clinici I di età superiore e per gli stadi II i pareri sono ancora discordi, ma con una tendenza nascente a favore dell'astensione (1, 7).

Va sottolineato comunque che la tendenza a ridurre le indicazioni alla linfadenectomia si sta imponendo non solo nell'età pediatrica ma anche nell'adulto, parallelamente ai progressi della CT (8, 9).

Studi controllati nell'adulto hanno infatti dimostrato che negli stadi clinici I l'orchietomia da sola guarisce almeno il 70% dei pazienti con tumore non seminomatoso e che quelli che presentano poi ripresa della malattia retroperitoneale (il 30% circa con metastasi microscopiche) possono essere efficacemente trattati con CT: non ci sono differenze significative nei risultati ottenuti negli stadi clinici I sottoposti ad orchietomia + linfadenectomia oppure a orchietomia + stretta sorveglianza e CT se recidiva (4, 5, 8, 9). Per quanto riguarda gli stadi II sempre nell'adulto, l'orchietomia + linfadenectomia consegue il 50% di guarigione e, nei pazienti che recidivano, la CT risulta molto efficace; se si fa CT di routine dopo orchietomia + linfadenectomia, si ha solo il 60% di recidive, ma alla fine (continuando la CT se necessario) i risultati sono gli stessi (circa il 99% di successi) (5, 10).

Questi dati evidenziano che la CT rappresenta una valida alternativa alla chirurgia per il controllo delle metastasi retroperitoneali (con il vantaggio di controllare anche metastasi eventuali in altra sede). La linfadenectomia inoltre è intervento «maggiore» non privo di rischi (eiaculazione retrograda), che sono stati ridotti ma non eliminati dalle tecniche di svuotamento retroperitoneali limitato.

Nel protocollo italiano l'orientamento è di ridurre al minimo la chirurgia dei linfonodi retroperitoneali per quanto riguarda sia le indicazioni che la tecnica. Il bambino non viene sottoposto a laparotomia né in caso di linfonodi positivi allo imaging né in caso di linfonodi negativi, ma solo quando i linfonodi risultano dubbi. Per la terapia successiva i linfonodi negativi allo imaging vengono considerati effettivamente negativi, quelli positivi effettivamente positivi.

Nei bambini con linfonodi retroperitoneali dubbi allo imaging, l'istologia di questi linfonodi e quindi la laparotomia risultano essenziali per decidere quale terapia fare successivamente l'intervento consigliato non comporta però uno svuotamento vero e proprio (neppure omolaterale), ma solo una adeguata campionatura dei linfonodi, perché lo scopo perseguito è diagnostico.

Chirurgia dopo CT

Il protocollo italiano prevede un'altra indicazione alla laparotomia per il controllo dei linfonodi retroperitoneali. Essa riguarda bambini con linfonodi inizialmente positivi allo imaging, sottoposti quindi a CT: se questi bambini dopo la CT non sono in remissione completa, ma presentano linfonodi retroperitoneali ancora positivi o sospetti positivi e/o markers che permangono elevati, la laparotomia differita serve ad asportare questi linfonodi e a controllarli istologicamente.

OVAIO

Difficilmente le indagini cliniche sono in grado di accertare con sicurezza la natura e/o l'operabilità di una massa ovarica. Non di rado inoltre questi tumori si presentano con caratteri di urgenza (addome acuto) e giungono al tavolo operatorio dopo uno studio ed una preparazione necessariamente incompleti.

Vie di Accesso

La laparotomia mediana, facilmente ampliabile, trova indicazione nelle masse molto voluminose e spesso nelle situazioni urgenti. Nell'età pediatrica tuttavia la *incisione di Pfannestiel* è per lo più del tutto adeguata e di regola va preferita. Se risulta insufficiente la Pfannestiel può essere ampliata sezionando i retti e trasformandola in una vera laparotomia trasversale. In casi particolari (difficoltà tecniche imprevedute, opportunità di esplorare la parte alta dell'addome, errori diagnostici) si può associare alla Pfannestiel una seconda laparotomia trasversale sopraombelicale.

Chirurgia iniziale

Nella donna adulta (11) la chirurgia iniziale delle neoplasie ovariche maligne comporta di norma la panisterectomia (più di rado la salpingovarietomia mono o bilaterale) ed inoltre una esplorazione accurata di tutta la cavità addominale per l'esatta stadiazione del tumore. Questo staging chirurgico comprende: (1) la raccolta di liquido ascitico o di liquido di lavaggio peritoneale; (2) biopsie peritoneali del Douglas, delle pareti laterali della pelvi, della vescica, del retto, delle docce paracoliche, delle cupole diaframmatiche, asportando eventuali metastasi o lesioni sospette ovunque riscontrate e per quanto possibile; (3) la ispezione del fegato, della milza, della matassa intestinale (tenue e colon) biopsiando lesioni sospette (sono indicate resezioni intestinali se necessarie per asportare il tumore primitivo o metastasi); (4) la campionatura dei linfonodi pelvici e paraortici.

Nell'età *pediatrica* (1) la chirurgia iniziale dei tumori germinali maligni dell'ovaio deve essere conservativa, secondo i criteri generali già esposti e le manovre di staging possono venire semplificate. In pratica la chirurgia iniziale segue i seguenti punti:

- 1) incisione di Pfannestiel salvo casi particolari;
- 2) raccolta di liquido ascitico o di lavaggio peritoneale prima di fare altre manovre;
- 3) accertamento della natura e della operabilità del tumore. Le masse di dubbia natura vanno sottoposte a biopsia estemporanea dopo schermatura con pezze laparotomiche della cavità peritoneale: la biopsia può essere incisionale o comportare l'ovarietomia (in genere si consiglia l'ovarietomia per masse maggiori di 5 cm, ma la decisione dipende soprattutto dal giudizio del chirurgo: è *necessario esplorare sempre l'ovaio controlaterale* mediante incisione bivalve asportando o biopsiando eventuali noduli. Le masse benigne vanno tolte conservando quanto possibile di tessuto ovarico sano (evitando quindi l'ovarietomia) tanto più che la bilateralità non è rara (dermoidi, teratomi benigni): il comportamento chirurgico è diverso rispetto al testicolo nel quale è controindicato asportare il tumore benigno senza orchietomia. Per le *masse benigne monolaterali* la salpingo-ovarietomia monolaterale è l'intervento di scelta. Per *masse maligne più estese o bilaterali* alcuni protocolli prevedono la salpingoovarietomia bilaterale o la panisterectomia d'èmblée (come nella donna adulta) (1) se è possibile in tal modo l'exeresi radicale del tumore; questi protocolli consigliano la biopsia e il reintervento dopo CT solo quando la radicalità comporterebbe il sacrificio anche del retto o della vescica. Il protocollo italiano invece considera chirurgia mutilante (da evitare quindi quale chirurgia iniziale) sia la panisterectomia sia la salpingoovarietomia bilaterale; invece di questi interventi consiglia di optare per la biopsia;
- 4) uno staging completo come quello previsto nella donna adulta necessita senza dubbio di una seconda laparotomia trasversale sopraombelicale se la via di accesso è

stata la Pfannestiel. Il protocollo italiano non richiede tuttavia obbligatoriamente lo staging completo, ma esige almeno quanto è fattibile attraverso la sola Pfannestiel (*staging di «minima»*) e cioè: biopsie peritoneali nella pelvi (Douglas, pareti laterali, retto, vescica) e più in alto fin dove si arriva; omentectomia per quanto possibile; prelievo di linfonodi pelvici, eventualmente retroperitoneali se raggiungibili; ispezione della matassa intestinale e palpazione degli organi ipocondriaci nei limiti consentiti dalla laparotomia. Spetta al chirurgo la decisione, sulla base dei dati raccolti attraverso la Pfannestiel (per esempio palpazione di un nodulo sospetto sul fegato), se allargare lo staging mediante una laparotomia sopraombelicale.

Chirurgia differita

Trova indicazione non solo nelle bambine con residui macroscopici persistenti ma di norma anche in quelle con remissione clinica completa dopo CT. Il reintervento segue le indicazioni espresse per la chirurgia iniziale. Il protocollo italiano consiglia che eventuali mutilazioni chirurgiche (ovarosalpingectomia bilaterale, panisterectomia, cistectomia, amputazione del retto) siano da prendere in considerazione non dopo i primi tre mesi previsti di CT, ma in una fase ancora secondaria dopo ulteriori cicli chemioterapici (vedi schema generale).

Altre sedi

La chirurgia segue le indicazioni generali. I tumori germinali mediastinici possono essere aggrediti attraverso la sternotomia mediana o una toracotomia destra o sinistra.

BIBLIOGRAFIA

- (1) ABLIN A., ISAACS H.Y.: «Germ cell tumors» in Pizzo P.A., Poplack P.A., «Pediatric oncology» Philadelphia 1989, pag. 713.
- (2) BILLMIRE D.F., GROSFELD Y.: «Teratomas in childhood: analysis of 142 cases» J. Ped. Surg. 21: 548, 1986.
- (3) DEWAN P.A., DAVIDSON P.M., CAMPBELL P.E., TIEDEMANN K., JONES P.G.: «Sacrococcygeal teratoma: has chemotherapy improved survival?» J. Ped. Surg. 22: 274, 1987.
- (4) DONOHUE J.P.: «Management of low clinical stage testis cancer: editorial comment» Urol. Cl. N. Amer. 14: 729, 1987.
- (5) DONOHUE J.P.: «Commento al lavoro di Socinski» M.A. e Coll.
- (6) EINHORN L.H., CRAWFORD E.D., SHIPPLEY W.U., LOEHRER P.J., WILLIAMS S.D.: «Cancer of the testes» in De Vita V.T. gr., Hellman S., Rosenberg S.A. «Cancer» 3^a ed. Lippincott C. Philadelphia 1989 pag. 1071.
- (7) KAPLAN G.W., CROMIE W.C., KELALIS P.P., SILBER I., TANK E.S. gr.: «Prepubertal yolk sac testicular tumors. Report of the testicular tumor registry» J. Urol. 140: 1109, 1988.
- (8) LOEHRER P., WILLIAMS S.D., EINHORN L.H.: «Status of chemotherapy for testis cancer» Urol. Cl. N. Amer. 14: 713, 1987.
- (9) ROWLAND R.G.: «Testicular germ-cell neoplasms: curative approaches» Hem. Oncol. C. N. Amer. 2: 467, 1988.
- (10) SOCINSKI M.A., GARNICK M.B., STOMPER P.C., FUNG C.Y., RICHIE J.P.: «Stage II nonseminomatous germ-cell tumors of the testis: an analysis of treatment options in patients with low volume retroperitoneal disease» J. Urol. 140: 1437, 1988.
- (11) YOUNG R.C., FUKS Z., HOSKINS W.J.: «Cancer of the ovary» in De Vita V.T. gr. Hellman S., Rosenberg S.A. «Cancer» Lippincott C. 3^a Ed. 1989 pag. 1162.