



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

G. Cecchetto, M. Guglielmi, P. Dall'Igna*
F. Siracusa**, G. Perilongo°

EPATOMI MALIGNI DEL BAMBINO

I tumori epiteliali maligni del fegato in età pediatrica costituiscono nei paesi occidentali lo 0.8-2% della patologia neoplastica del bambino; sono rappresentati da due forme istologiche, che hanno caratteristiche cliniche e prognostiche differenti: l'*epatoblastoma* (EPB) e l'*epatocarcinoma* (EPC) (20).

L'EPB si può presentare in 4 varianti istopatologiche principali (fetale, embrionale, macrotrabecolare e anaplastico) talora mescolate nella stessa neoplasia; interessa in genere la prima infanzia e raramente colpisce bambini sopra i 3 anni di età. L'EPB può essere associato ad altre malformazioni o patologie (10): fra le principali citiamo l'emiipertrofia, la sindrome di Beckwith-Wiedeman e la poliposi del colon. È stato ipotizzato che per questa neoplasia, come per il tumore di Wilms, si verifichi un disturbo dello sviluppo durante l'organogenesi con conseguente arresto e deviazione dal normale processo differenziativo cellulare. Alterazioni di uno o più geni del braccio corto del cromosoma 11 potrebbero rappresentare la lesione molecolare responsabile dello sviluppo dell'EPB (9).

L'EPC, meno frequente dell'EPB, ha 3 sottotipi istologici principali: trabecolare, tubulare e fibrolamellare (quest'ultimo dotato di minore aggressività e prognosi migliore (2)); ha 2 picchi di incidenza, il primo a 4 anni di età ed il secondo, più significativo, dai 12 ai 15 anni. Circa metà dei bambini che presentano un EPC sono affetti da precedenti malattie del fegato di tipo metabolico o producenti cirrosi epatica (8). Per l'EPC pediatrico è stata ormai dimostrata una forte associazione con l'epatite da virus B, così come accade per il carcinoma epatocellulare dell'adulto, tuttavia il ruolo dell'HB virus nel processo oncogenetico non è completamente chiarito (21).

Caratteristiche cliniche: il sintomo di esordio più frequente per le neoplasie epatiche pediatriche è l'epatomegalia o la massa addominale; in particolare i pazienti affetti da

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

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

° Clinica Pediatrica, Università di Padova

EPB non accusano in genere altri disturbi e talora il riscontro della massa è del tutto accidentale. Nei bambini con EPC possono essere presenti perdita di peso, dolore addominale, ittero o segni di preesistente patologia epatica. Fra le indagini ematochimiche sottolineiamo esclusivamente il dosaggio dell'afetoproteina che risulta elevato nel 70% circa degli EPB e nel 50% degli EPC; il monitoraggio dei livelli di questo marker (che ha un'emivita di 5 giorni) durante e dopo il trattamento è estremamente utile per il controllo dell'evoluzione della malattia (13).

La diagnostica per immagini prevede sempre l'utilizzazione dell'ecotomografia, di agevole impiego anche nei bambini più piccoli, che consente di localizzare la massa, di valutarne le dimensioni, la densità (generalmente l'EPC e l'EPB risultano iperecogeni, contrariamente alle masse benigne) e di rivelare con buona precisione l'estensione ai principali tronchi venosi intraepatici. Ecotomografie ripetute durante il trattamento sono in grado di stabilire le variazioni di dimensioni e di struttura della massa, in rapporto alla chemioterapia eseguita (3). La TAC è particolarmente importante per evidenziare i limiti intraepatici del tumore, la sua eventuale estensione extraepatica e per stabilire in definitiva la sua operabilità.

Il ruolo dell'angiografia sembra possa essere limitato attualmente alla valutazione di quei casi la cui operabilità appare non sicura in base alla TAC: si tratta soprattutto di quelle neoplasie situate nei segmenti centrali per le quali la definizione preoperatoria della anatomia vascolare riveste importanza fondamentale.

La valutazione della diffusione della malattia deve essere completata dallo studio TAC del torace, in considerazione dell'alta incidenza di metastasi polmonari, e dalla scintigrafia ossea.

La *stadiazione* dei tumori primitivi epatici è attualmente basata sulla resecabilità della neoplasia primitiva e sulla sua diffusione extraepatica: nello stadio I vengono inserite le neoplasie in cui l'exeresi d'emblée è radicale, nello stadio II quelle asportate con residui microscopici: le neoplasie che vengono asportate con residui macroscopici o solo biopsiate inizialmente rientrano nello stadio III; la presenza di metastasi a distanza caratterizza i tumori in IV stadio.

Terapia: la rarità di questi tumori e l'assenza di protocolli prospettici non hanno consentito in passato un rapido miglioramento della terapia come accaduto per altre neoplasie pediatriche più frequenti. La chirurgia ha rappresentato per lungo tempo l'unica forma di trattamento e solo negli ultimi anni sono state individuate associazioni chemioterapiche efficaci. Uno dei primi studi retrospettivi, effettuato da Exelby nel 1974, raccoglieva 252 tumori epatici maligni: l'Autore concludeva che soltanto la chirurgia radicale poteva offrire probabilità di guarigione in un bambino affetto da EPB o EPC (5). In quella serie l'exeresi era risultata possibile in 78/129 EPB (61%) e in 33/98 EPC (33%); la sopravvivenza era migliore dopo exeresi negli EPB (45/78=60%) che negli EPC (12/33=36%); nessun bambino non sottoposto ad exeresi era sopravvissuto. Negli anni successivi l'atteggiamento terapeutico non è mutato: l'exeresi chirurgica radicale è rimasta condizione obbligatoria per poter sperare in una guarigione. Questo concetto ha condizionato l'aggressività del chirurgo, convincendolo a tentare resezioni epatiche estese fino al limite estremo delle possibilità tecniche e biologiche. Tuttavia le percentuali di resecabilità d'emblée non superano il 50% e la sopravvivenza dopo sola chirurgia è comunque sotto il 40% (19). Da considerare inoltre che importanti resezioni epatiche sono gravate da mortalità del 5-10% (19) e da complicanze operatorie non trascurabili (emorragie, infezioni, lesioni biliari...).

I risultati dei primi studi del Children Cancer Study Group sull'impiego della chemioterapia (CT) pubblicati dalla Evans nel 1982 (4) confermarono da una parte l'impor-

tanza prognostica dell'exeresi chirurgica radicale, ma evidenziarono anche l'efficacia della chemioterapia specialmente dopo asportazione completa del tumore.

Nel 1984 Quin riportava buoni risultati nell'EPB con l'associazione Adriamicina (ADR)/Cisplatino (CPDD): studi successivi hanno dimostrato una sicura efficacia del CPDD + ADR per l'EPB anche nel ridurre, preoperatoriamente, le dimensioni del tumore (18). I vantaggi nella CT preoperatoria consistono soprattutto in una maggiore probabilità di ottenere una exeresi chirurgica radicale, anche di tumori inizialmente inoperabili riducendo le difficoltà dell'intervento e le possibili complicanze.

Il ruolo della CT non ha avuto lo stesso rilievo nel trattamento degli EPC: associazioni di ADR, VP16 e 5 Fluorouracile hanno prodotto remissioni parziali nel 20-30% di pazienti affetti da EPC (1); la frequente multicentricità del tumore non consente una reale efficacia della CT nel rendere resecabile la massa. Nonostante queste difficoltà è proprio per la rarità degli EPC, gli attuali protocolli di cura raccomandano una medesima CT per EPB ed EPC: solo in questo modo possono infatti essere ottenute retrospettivamente informazioni prognostiche sulla reale efficacia della terapia.

Il ruolo della radioterapia (RT) nel trattamento di queste neoplasie è dubbio; in letteratura non vi sono dati che indichino l'importanza della RT nella cura dell'EPC o dell'EPB poiché le dosi radianti ritenute efficaci superano i limiti di tollerabilità del parenchima sano (14). Un'azione coadiuvante della RT può rendersi utile nei casi non responsivi ad altre terapie, nel tentativo di ridurre rapidamente grosse masse tumorali o per palliazione. Modalità di trattamento alternative come CT intraarteriosa e l'embolizzazione intraepatica non sembrano avere rilevanza nel bambino, anche se sono segnalati risultati significativi in casi selezionati (11).

Il trapianto rappresenta invece una reale opportunità terapeutica per neoplasie limitate al fegato, che per sede o dimensione non possono essere asportate (7). Anche se l'esperienza in età pediatrica è limitata e le percentuali di recidiva nell'adulto sono alte (60-80%), il trapianto deve essere considerato un'alternativa terapeutica alla chirurgia convenzionale; dovranno in futuro essere stabilite associazioni di farmaci in antiblastici e immunosoppressori che riducano l'incidenza di recidive successive al trapianto. In definitiva la *chirurgia radicale associata a CT pre e post operatoria sembra fornire le maggiori garanzie di guarigione*. Pierro (16) riferisce che in 11 casi di EPB inizialmente inoperabili sottoposti a chemioterapia con CPDD e ADR, asportazione radicale e successiva CT, 7 hanno avuto esito soddisfacente. Ortega riporta dati analoghi in 15 tumori epatici inoperabili sottoposti a CT preoperatoria: 8/10 EPB e 1/5 EPC ottennero la guarigione (12). Gauthier (6) conferma percentuali di successo del 70% in 23 pazienti affetti da EPB, trattati con CT e chirurgia macroscopicamente radicale (10/23 con follow-up superiore a 2 anni).

Un contributo importante potrà essere ottenuto in questo senso dal 1° Protocollo della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica per i tumori primitivi del fegato: questo studio iniziato nel gennaio 1990, 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. Con l'impiego della CT preoperatoria in quasi tutti i pazienti, lo studio si propone di migliorare le possibilità di ottenere l'exeresi radicale del tumore primitivo; proprio per valutare gli effetti della CT preoperatoria è stata adottata una stadiazione clinica basata esclusivamente su indagini strumentali (17).

Il *Protocollo Italiano di cura* per i tumori del fegato avviato nel 1988, ha voluto raccogliere le esperienze di altri centri europei e di studi americani, proponendo un iter terapeutico finalizzato a rendere possibile la resezione chirurgica completa del tumore (15). I pazienti che ottengono l'exeresi radicale o con residui microscopici d'emblée

(stadio I o II) vengono trattati con 4 cicli di CPDD e ADR. (tab. 1). Coloro che sono giudicati inoperabili all'inizio (stadio III e IV) vengono comunque sottoposti ad una biopsia chirurgica, sia per conoscere l'esatta istologia del tumore, sia per raccogliere materiale biologico che possa fornire retrospettivamente informazioni prognostiche. Dopo CT con CPDD e Adriamicina viene eseguita una chirurgia di exeresi, a cui seguono ulteriori cicli di chemioterapia (tab. 2). Il trapianto di fegato è previsto per gli EPB e gli EPC non responsivi al trattamento convenzionale. La terapia eseguita nei EPB, EPC e nel mesenchimoma maligno finora registrati, sono riassunti nella tab. 3.

I risultati, per ora soddisfacenti, sono sicuramente provvisori, contemporaneamente tuttavia dimostrano che solo attraverso la cooperazione di molti centri e con protocolli di cura multidisciplinari si potrà migliorare la prognosi di queste neoplasie.

BIBLIOGRAFIA

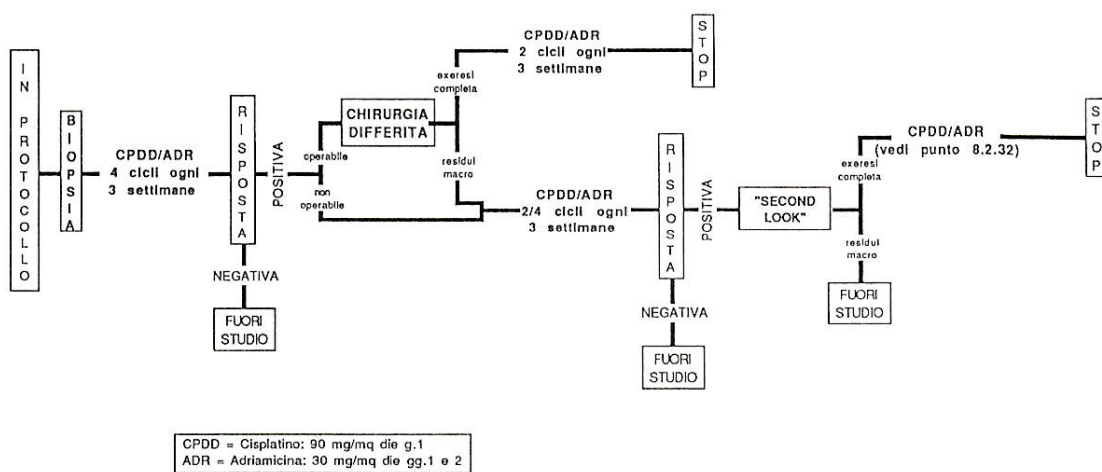
- (1) CHLEBOWSKI R.T., BRZECHWA A.A., et Al: Doxorubicin for hepatocellular carcinoma: clinical and pharmacokinetic results. *Cancer Treat. Reg.* 68: 487, 1984.
- (2) CRAIG J.R., PETERS R.I. et Al: Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 46: 372, 1980.
- (3) DE CAMPO M., DE CAMPO J.F.: Ultrasound of primary hepatic tumors in childhood. *Ped. Radiol.* 19: 19, 1988.
- (4) EVANS A.E., LAND V.J.: Combination chemotherapy in the treatment of children with malignant hepatoma. *Cancer* 50: 821, 1982.
- (5) EXELBY P.R., FILLER R.M., et Al: Liver tumor in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *J. Ped. Surg.* 10: 329, 1975.
- (6) BAUTHIER F., YANDZAT., et Al: Surgery of hepatoblastoma after reduction chemotherapy. *SIOP XX Meeting-Abstract Med. and Ped. Oncology* 17(4): 277, 1989.
- (7) IWATSUKI S., GORDON R.D., STARZL T.Z.: Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann. of Surg.* 202(4): 401, 1985.
- (8) LACK E.E., NEAVE C. et Al: Hepatocellular carcinoma. Review of 32 cases in childhood and adolescence. *Cancer* 52: 1510, 1983.
- (9) KOUFOS A. et Al: Loss of heterozygosity in the embryonal tumors suggest a common pathogenetic mechanism. *Nature* 316: 330, 1985.
- (10) MANN J.R., KASTHURI N. et Al: Malignant tumors of the liver in children: a population based study of incidence and associated features. *STOP XXI Meeting Abstract. Med. and Ped. Oncology* 17(4): 277, 1989.
- (11) OGITA S., TOKIWA K., et Al: Intraarterial chemotherapy with lipid contrast medium for hepatic malignancies in infants. *Cancer* 60: 2886, 1987.
- (12) ORTEGA J.A., ABLIN A., et Al: Successful surgical resectability of liver tumors following continuous infusion chemotherapy with adriamycin-cisplatin. *STOP XXI Meeting Abstract. Med. and Ped. Oncology* 17(4): 277, 1989.
- (13) PEARSON D., BARRET A., et Al: UKCGSG malignant germ cell tumour study. The value of serum alpha-feto-protein and HCG monitoring. *Med. Ped. Onc.* 15: 292, 1987.
- (14) PERILONGO G., GUGLIELMI M., et Al: Protocollo di diagnosi e cure dei tumori epiteliali primitivi del fegato in età pediatrica. *Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica*, 1988.
- (15) PERILONGO G., CARLI M., et Al: Therapeutic approach to primary malignant epithelial tumors of the liver in childhood. *Ped. Med. Onc.* 4: 179, 1987.
- (16) PIERRO A., LANGEVIN A.M., et Al: Preoperative chemotherapy in «unresectable hepatoblastoma». *Journal of Ped. Surg.* 204(1): 24, 1989.
- (17) PLASCHKES J., PRITCHARD, et Al: Liver tumours study: hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *SIOP — Protocollo* 1990.
- (18) QUIN J.J., ALTMAN A.J., et Al: Adriamycin and cisplatin for hepatoblastoma. *Cancer* 56: 1926, 1985.
- (19) RANDOLPH J.G., ALTMAN R.P., et Al: Liver resection in children with hepatic neoplasia. *Ann. Surg.* 187: 599, 1978.
- (20) WEIBERG A.G., FINEGOLD M.J.: Primary hepatic tumours in childhood in «Pathology of neoplasia in children and adolescents». *Finegold ed.*, pp. 333. W.B. Saunders Company 1986.
- (21) WU T.C., TANG M.J., et Al: Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood. *Hepatology* 7: 46, 1987.

Tabella I - ITINERARIO TERAPEUTICO gruppi I e II



CPDD = Cisplatino: 90 mg/mq die g.1
ADR = Adriamicina: 30 mg/mq die gg.1 e 2

Tabella II - ITINERARIO TERAPEUTICO gruppi III e IV



TAB.III

HEPA 88

GIUGNO 88 - LUGLIO 90 : 23 CASI

<u>EPB : 17 CASI</u>		<u>EPC : 5 CASI</u>		<u>M.M. : 1 CASO</u>
STADIO I : 5	4 RC 1 IN TERAPIA	STADIO I : 1	RC	STADIO I : 1 RC
STADIO II : 1	REC.LOC.+META POLM.	STADIO II : 1	RC	
STADIO III : 8	4 RC (1 TRAPIANTO) 1 DEC(NON CHIR.-PM) 2 IN TERAPIA 1 NON VAL (X CT)	STADIO III : 2	1 RC 1 DEC(NO CHIR-PM)	
STADIO IV : 3	1 RC(SCOMPARSA META- CHIR,RAD.) 1 IN TERAPIA 1 DEC (PM)	STADIO IV : 1	IN TERAPIA	

\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$** ** ** **\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$

RC : 13/23
IN TERAPIA : 5/23
DEC. : 3/23
REC. : 1/23
NON VAL. : 1/23