

**PANORAMA
CLINICO-DIAGNOSTICO
E TERAPEUTICO
DEL NEUROBLASTOMA**

Fiorina Casale

*Oncologia Pediatrica
II Ateneo- Napoli*

NEUROBLASTOMA

EPIDEMIOLOGIA

**E' il più frequente tumore extracranico del
bambino (8-10% di tutte le neoplasie)**

INCIDENZA ⇒ 8-10 casi/anno/milione di bambini

**PICCO DI INCIDENZA ⇒ 0-2 anni
(80% età <5 anni)**

NEUROBLASTOMA

Neoplasia maligna che deriva dalle cellule della cresta neurale da cui originano la midollare del, surrene ed i gangli del SNS

- Eziologia sconosciuta
- Patogenesi ⇨ Ipotesi delle due tappe (Knudson)
- Predisposizione genetica ad eredità autosomica dominante
- Amplificazione del proto-oncogene N-Myc (25-30%) sul braccio corto del Cromosoma 2 ⇨ maggiore aggressività della neoplasia
- Delezione telomerica del braccio corto del Cromosoma 1

REGRESSIONE SPONTANEA

•Neuroblastoma “in situ”

•Stadio IV s

Ipotesi di Knudson (1980):

•I[^] mutazione prezigotica o somatica



Arresto maturativo ⇨ NB in situ
NB IV s

•II[^] mutazione somatica



Evoluzione maligna ⇨ NB sporadico (75-80%)
NB familiare (20-25%)

LOCALIZZAZIONE

- Il **NEUROBLASTOMA** puo' insorgere in qualsiasi sede lungo la catena del sistema nervoso simpatico.
- La frequenza delle diverse localizzazioni e il quadro clinico della eventuale diffusione della malattia variano in funzione dell'eta'
- Nel 65% dei casi il tumore primitivo e' localizzato nell'addome (40% surrene, 25% gangli paravertebrali)
- Nel bambino >1 anno \Rightarrow piu' frequente la localizzazione surrenalica (40%) rispetto a quella mediastinica e cervicale
- Nell'1% circa dei pazienti la sede primitiva rimane sconosciuta

PRESENTAZIONE CLINICA

Complessa e variabile

Sintomi diversi in rapporto alle diverse sedi di localizzazione del tumore primitivo:

- **Addome** (65%) \Rightarrow Massa, dolori addominali, vomito, disfunzione gastroenterica;
- **Torace** \Rightarrow Tosse, disfagia, insufficienza respiratoria;
- **Simpatico cervicale** \Rightarrow S. di Bernard Horner, linfadenopatia cervicale;
- **Pelvi** \Rightarrow Disturbi sfinterici

NEUROBLASTOMA ADDOMINALE

- **Massa addominale** di consistenza duro-ligneaa , con superficie irregolare, a margini non ben definibili, oltrepassante la linea mediana .
- **Dolori addominali** associati o meno a **vomito**
- **Disfunzione gastroenterica** con disturbi dell'alvo
- Talvolta **ascite e segni di compressione della vena cava inferiore, edemi** agli arti inferiori.

NEUROBLASTOMA MEDIASTINICO

Mediastino posteriore

Asintomatico ⇨ spesso la scoperta è accidentale, in occasione di esami radiologici routinari ;

Sintomatico ⇨ Effetto massa: tosse, dispnea, dolore toracico, disfagia, s. di Horner, etc ;
Sindrome della vena cava superiore
Compressione midollo spinale
Versamento pleurico o pericardico

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

Localizzazione paraspinale in regione toracica o addominale o pelvica

Estensione del tumore attraverso i forami di coniugazione, con compressione delle radici nervose e del midollo spinale



Ipotonia e/o ipotrofia muscolare, areflessia, iporeflessia o spasticità, paraplegia, disturbi sfinterici (stipsi e disturbi vescicali), etc.

SINTOMI DA IRERINCREZIONE DI CATECOLAMINE

- Ipertensione
- Tachicardia
- Sudorazione
- Rash cutanei
- Irritabilità

SINDROMI PARANEOPLASTICHE

Sindromi che possono essere associate sia al NB localizzato che disseminato

- **Opsomiocloni e/o atassia cerebellare** ⇒ 4% circa
- **Sindrome di Kerner-Morrison** ⇒ iperincrezione VIP

SINTOMI DA LOCALIZZAZIONE METASTATICA

La metastatizzazione della malattia avviene per via linfatica e per via ematogena

- **Linfoadenopatia regionale (35%) ed a distanza;**
- **Epatomegalia** → particolarmente frequente nei lattanti con stadio IV s e può provocare insufficienza respiratoria e/o edemi;
- **Anemia, piastrinopenia (50%)** → Insufficienza midollare e/o infezioni da infiltrazione tumorale;
- **Dolori ossei** → da infiltrazione scheletrica neoplastica;
- **Noduli sottocutanei** → esclusivamente negli stadi IV s;
- **Proptosi ed ecchimosi periorbitali** → infiltrazione orbitale e retroorbitaria

DIAGNOSI E DEFINIZIONE DELLO STADIO

- **Istologia ed immunoistochimica**
- **Diagnostica strumentale**
- **Valutazione dei markers biologici**
- **Accurata valutazione midollare ed ossea**

DIAGNOSI DI NEUROBLASTOMA

- **Diagnosi anatomopatologica sicura** su campione di tessuto tumorale osservato al microscopio ottico (con o senza l'ausilio di M.E., di Immunocitochimica, elevazione delle catecolamine e loro metaboliti nel siero o nelle urine)
o
- **Presenza certa di cellule tumorali** (pseudorosette) nel midollo osseo, associata ad incremento delle catecolamine o loro metaboliti nel siero o nelle urine.

ANATOMIA PATOLOGICA

Tumore embrionario, origina dalle cellule della cresta neurale

I sottotipi istologici riflettono il diverso grado di differenziazione

- **NEUROBLASTOMA (86%)** {
 - forma più indifferenziata;
 - piccole cellule con scarso citoplasma; (pseudorosette)
 - infiltrante, non capsulato.
- **GANGLIONEUROBLASTOMA (5%)** {
 - più differenziato;
 - presenza di cellule gangliari
 - infiltrante, metastatizzante.
- **GANGLIONEUROMA (9%)** {
 - Differenziato e maturo;
 - cellule gangliari e fibre nervose;
 - non metastatizzante:

VALUTAZIONE DELLA ESTENSIONE DELLA MALATTIA (1)

Tumore primitivo

- ✦ **TC e/o RMN (con misura 3D)**
- ✦ **Scintigrafia con I ¹³¹ o ¹²³ MIBG**
- ✦ **Indagini con ultrasuoni**
- ✦ **Radiografie convenzionali(nelle diverse proiezioni)**

VALUTAZIONE DELLA ESTENSIONE DELLA MALATTIA (2)

Sedi metastatiche:

- ✦ **Midollo osseo** ⇒ **Aspirato midollare (4 sedi):**
Morfologia, immunocitochimica
e studi biologico-molecolari
Biopsia osseo-midollare (2 sedi)
- ✦ **Osso** ⇒ **Scintigrafia con Tc 99**
(se MIBG - al tumore primitivo);
Rx di qualsiasi area sospetta o positiva
alle scansioni radioisotopiche

VALUTAZIONE DELLA ESTENSIONE DELLA MALATTIA (3)

Sedi metastatiche:

- ✦ **Linfonodi** ⇒ **Ultrasuoni, TC e/o RMN;**
- ✦ **Fegato/Addome** ⇒ **Ultrasuoni, TC e/o RMN;**
- ✦ **Cranio** ⇒ **TC e/o RMN;**
- ✦ **Torace** ⇒ **Rx standard (AP,LL) e TC;**

VALUTAZIONE E DEFINIZIONE DELLA INFILTRAZIONE SCHELETRICA

MIBG valutabile con captazione nel tumore primitivo o con aumentata captazione epatica

captazione scheletrica di MIBG

assenza di captazione scheletrica di MIBG

Radiografie standard delle aree positive

alterazione ossea attribuibile al tumore (Rx o TC)

nessuna alterazione
assenza di malattia ossea

Non ulteriori indagini scintigrafiche o radiografiche

VALUTAZIONE DI LABORATORIO

- Elevazione del VMA e del HVA nelle urine e delle catecolamine sieriche alla diagnosi (90% dei casi) ⇨ importante il rapporto VMA/HVA;
- Indici biologici aspecifici:
LDH, NSE, Ferritina sierica, Cistationina urinaria, Componente C 3 del complemento
(spesso correlati allo stato di malattia)

Parametri utili per seguire l'evoluzione della malattia!

FATTORI PROGNOSTICI CLINICI

Sfavorevoli

- **Stadio III e IV**
- **Età > 1 a**
- **Sede Primaria Addome**

FATTORI PROGNOSTICI BIOLOGICI

Sfavorevoli

- **Amplificazione N-myc**
- **Contenuto Diploide di DNA**

International Neuroblastoma Staging System

INSS

- I T. localizzato asportato in modo radicale macrosc.
Linfonodi negativi (omo e controlaterali) L-
- II A T.unilaterale asportato in modo incompleto.L-
B T.unilaterale asportato in modo completo o
incompleto.L omolaterali + e controlaterali-
- III T.inoperabile che supera la linea mediana con L+/-
T.unilaterale con L controlaterali +
T.della linea mediana con L + bilateralmente
- IV Metastasi a midollo osseo,ossa,linfonodi a distanza
- IV s T.primitivo localizzato, con metastasi limitate alla
cute,fegato e/o midollo osseo. Età <12 mesi.

TERAPIA DEL NEUROBLASTOMA

La terapia del NB è diversificata in rapporto alla valutazione dei seguenti parametri:

Estensione di malattia (stadio INSS);

Età alla diagnosi (< o >1 a);

Sede del tumore;

Caratteristiche biologiche (amplificazione oncogene N-Myc, delezione telomerica Cr 1p, ploidia).

TERAPIA DEL NEUROBLASTOMA

TERAPIA MULTIMODALE \Rightarrow Chirurgia, chemioterapia, radioterapia

CHEMIOTERAPIA



Cardine terapeutico principale negli stadi avanzati

OBIETTIVI DELLA CHIRURGIA

La Chirurgia in genere è richiesta in tutti i pazienti

PRIMARIA

- **Formulare la diagnosi (biopsia o escissione)**
- **Fornire materiale tumorale per gli studi biologici**
- **Stadiare la neoplasia**

DIFFERITA

- **Valutare la risposta terapeutica**
- **Rimuovere l'eventuale residuo tumorale**

COMBINAZIONI CHEMIOTERAPICHE UTILIZZATE NEL NEUROBLASTOMA

- **Ciclofosfamide HD - Doxorubicina**
- **Ifosfamide HD -Doxorubicina +/- VCR**
- **Cisplatino o Carboplatino - Etoposide o Teniposide**

Tali associazioni hanno significativamente aumentato le percentuali di risposte maggiori iniziali negli stadi avanzati, ma non la durata della remissione né la sopravvivenza

Protocolli attualmente usati per il NEUROBLASTOMA

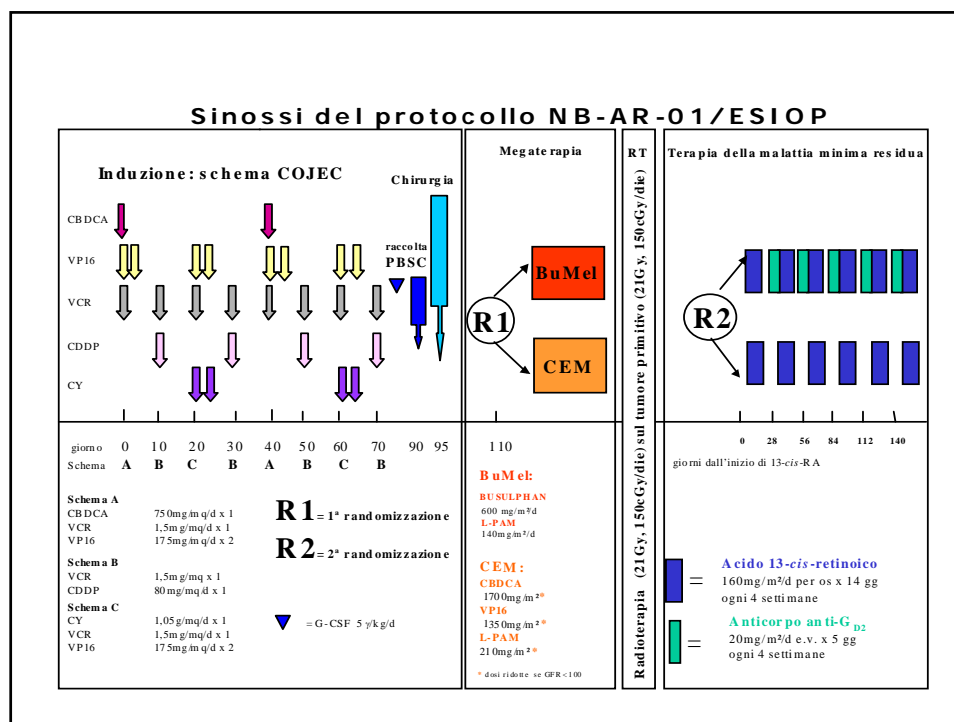
Per infant (pz <1 a)

- Stadio I A e Non A e Stadio II Non-A ⇒ Nessuna terapia dopo la chirurgia
- Stadio II e III non operabili Non-A ⇒ CT dosi standard ⇒ CH
- Stadio II ,III,IV e IV s A ⇒ CT d.s. ⇒ Racc. CSP ⇒ MGT ⇒ RT
- Stadio IV (senza scheletro, polmone ed SNC) Non-A ⇒ CT d.s.
- Stadio IV s Non-A ⇒ terapia personalizzata , se necessario
come stadio IV Non-A
- Stadio IV (con scheletro, polmone ed SNC) Non-A ⇒ CT d.s.

Protocolli attualmente usati per il NEUROBLASTOMA

Per pazienti >1 anno

- Stadio I A e Non A e Stadio II Non-A ⇒ Nessuna terapia dopo la chirurgia
- Stadio II e III non operabili Non-A ⇒ CT dosi standard ⇒ CH
- Stadio II A, III A, IV ⇒ CT intensiva ⇒ Racc. CSP ⇒ CH ⇒
MGT+ inf.CSP ⇒ RT ⇒ Immunoter.



STRATEGIE TERAPEUTICHE ALTERNATIVE

Terapie mirate:

MIBG I ¹³¹ -¹²³;

Anticorpi monoclonali (UJ _{13A} , Anti GD ₂).

Immunoterapia:

IL-₂;

LAK.

Agenti differenzianti:

Vit. B ₁₂;

Acido cis-retinoico.

RISULTATI TERAPEUTICI

Stadio	Incidenza	Sopravvivenza a 5 anni
Stadio I e II	15%	>80%
Stadio III	25%	tra 40 e 70% •Se età <1 a ⇒ 60%
Stadio IV	60%	•se età >1 a e <2 a ⇒ 20% •se età >2 a ⇒ tra 10 e 20%
Stadio IV s	5 %	>80%