

Il Neuroblastoma (parte prima)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Il neuroblastoma rappresenta ancor oggi uno dei tumori più misteriosi: ne sono prova l'estrema eterogeneità del quadro clinico e il ventaglio della prognosi che va dalla relativa benignità dello stadio 4S all'estrema gravità dello stadio 4, che comporta tutt'oggi una letalità del 40% nonostante l'uso di farmaci potenti. L'interesse dei ricercatori è documentato dal numero di pubblicazioni sull'argomento nel corso degli anni: alla voce NEUROBLASTOMA su PubMed nell'arco di 55 anni ho trovato 24.757 studi, con un massimo di 1.300 nel 2006. Una recentissima revisione, comparsa sul fascicolo del 23 giugno 2007 del Lancet, offre la possibilità di rivedere i vari aspetti di questo tumore (Maris JM, Hogarthy MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. Lancet 2007, 369:2106-20).

Il neuroblastoma è responsabile di più del 7% dei tumori maligni in soggetti in età inferiore ai 15 anni e di circa il 15% di tutte le morti oncologiche in pediatria. E' questo il più comune tumore extracranico in pediatria e il tumore più spesso diagnosticato nell'infanzia.

Negli anni '80, quando si rese possibile la dimostrazione del tumore attraverso la ricerca delle catecolamine nelle urine, vennero intrapresi dei programmi di screening: uno studio giapponese, eseguito sulle urine raccolte nei bambini a 6 mesi di età, sembrò dimostrare che una diagnosi precoce poteva influire l'evoluzione della malattia. Ma due prove cliniche prospettiche negli Stati Uniti e in Germania hanno dimostrato successivamente che lo screening non riduce la letalità (Schilling FH et al., 2002; Woods WG et al, 2002), per cui esso è stato abbandonato.

ASPETTI CLINICI

Il neuroblastoma è una malattia della linea simpatico-surrenale della cresta neurale, per cui i tumori si possono sviluppare ovunque si trovi il sistema nevoso simpatico. La maggior parte dei tumori primitivi ha sede nell'addome, metà dei quali a carico della midollare surrenale. Altre sedi comuni della malattia comprendono:

- Il collo
- Il torace
- La pelvi.

I segni e i sintomi di presentazione sono fortemente variabili e dipendono in parte dalla sede del tumore primitivo, ma anche dalla presenza o meno di metastasi o di sindromi paraneoplastiche. Sebbene vi possano essere delle sovrapposizioni, si possono presentare tre possibili scenari:

- Tumori localizzati. Circa il 40% dei pazienti si presenta con malattia localizzata, che può andare dalla scoperta casuale di una massa surrenalica all'ultrasonografia prenatale a tumori molto estesi e localmente invasivi lungo la catena del simpatico nelle età successive. Anche i tumori toracici primitivi possono essere trovati incidentalmente in una radiografia del torace, mentre masse cervicali si possono associare alla sindrome di Horner (ptosi della palpebra superiore + miosi + restringimento della fessura palpebrale). Tumori paraspinali del torace, dell'addome e della pelvi si ritrovano nel 5-15% dei pazienti: questi tumori possono estendersi ai forami neurali intervertebrali (neuroblastomi a clessidra), determinando sintomi da compressione delle radici nervose e del midollo spinale. Circa il 5% di tutti i neuroblastomi sono diagnosticati in pazienti che hanno segni neurologici in rapporto all'interessamento del midollo, con stanchezza, dolore e perdita della sensibilità. I tumori localizzati in generale rispondono al trattamento chemioterapico e/o alla laminectomia: poiché la laminectomia può avere a distanza delle conseguenze, la maggior parte dei ricercatori raccomanda la chemioterapia come intervento di scelta per i neuroblastomi paraspinali sintomatici. In questi pazienti si osservano due importanti sindromi paraneoplastiche: la diarrea acquosa intrattabile, che cessa con l'asportazione del tumore, e la sindrome opsoclonomioclonia, vista nel 2-4% dei pazienti con neuroblastoma: essa consiste in movimenti rapidi degli occhi, atassia e movimenti muscolari irregolari. In questi casi la prognosi è favorevole, ma il 70-80% di questi bambini presentano successivamente deficit neurologici permanenti.
- Malattia metastatica. Circa la metà dei pazienti si presenta con metastasi ematogene. Le metastasi possono essere a distanza, come nella parte corticale delle ossa, nel midollo, nel fegato e nei linfonodi regionali non contigui, o per diffusione del tumore primitivo nei linfonodi adiacenti. A differenza di quanto si osserva nei bambini con tumori localizzati, questi bambini con tumori metastatizzati appaiono profondamente ammalati al momento della diagnosi. Questi tumori hanno una tendenza inspiegabile a metastatizzare nelle ossa dell'orbita e a determinare delle ecchimosi delle orbite e proptosi. Talvolta questi pazienti hanno ipertensione, renina-mediata, dovuta a compromissione della vascolarizzazione renale. Una diffusione al sistema nervoso centrale può essere osservata con l'evolvere della malattia.
- Malattia 4S. D'Angio e coll. descrissero per primi le caratteristiche di questa forma che si verifica nel 5% dei pazienti (D'Angio GJ et al, 1971). Questi bambini hanno un piccolo

tumore primitivo con metastasi al fegato, alla cute e al midollo osseo, che regrediscono quasi sempre spontaneamente. Tuttavia i bambini in età inferiore ai 2 mesi possono avere una diffusione epatica estesa e rapidamente progressiva, che può addirittura compromettere la respirazione.

DIAGNOSI

La diagnosi di neuroblastoma si basa sulla presenza aspetti isto-patologici caratteristici o per la presenza di cellule tumorali nell'ago aspirato di midollo osseo, accompagnate da aumentate concentrazioni di catecolamine urinarie.

I pazienti ad alto rischio hanno spesso:

- Aumentate concentrazioni di lattico-deidrogenasi sierica
- Ferritina
- Cromagranina

Ma bisogna ricordare che questi aspetti sono non-specifici nella popolazione in generale, per cui essi non sembrano avere un significato prognostico alla luce delle moderne covariate. Gli indicatori genetici specifici e le valutazioni istopatologiche sono fondamentali per la determinazione del trattamento, specialmente nei bambini in età inferiore ai 18 mesi (figura 1). Le biopsie tumorali sono sufficienti per le analisi molecolari genetiche, per cui queste ricerche vanno incoraggiate al momento della diagnosi.

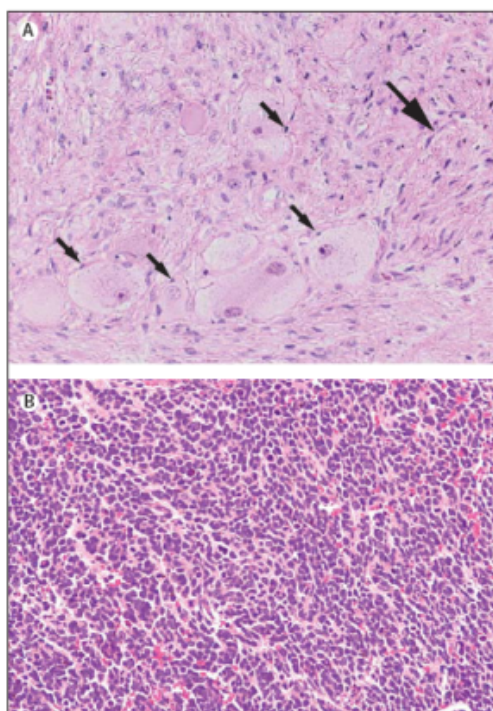


Figura 1. Tumori metastatici con diversi gradi di differenziazione. (Maris JM et al, 2007).

VALUTAZIONE CLINICA DELLA MALATTIA

La tomografia computerizzata (TC) è il metodo preferito per la valutazione dei tumori dell'addome, della pelvi e del mediastino.

La risonanza magnetica (RM) va meglio per le lesioni paraspinali e diviene essenziale quando si vogliono valutare le

estensioni dei tumori intra-foraminali per studiare l'eventuale compressione del midollo.

La scintigrafia con betaiodobenzylguanidina (MIBG) ha un'aumentata sensibilità e specificità in confronto a precedenti traccianti. Poiché l'MBIG si concentra selettivamente in più del 90% dei neuroblastoma, scintigrafia con MBIG è un metodo altamente specifico per la valutazione del tumore primitivo e per la malattia metastatica (figura 2).

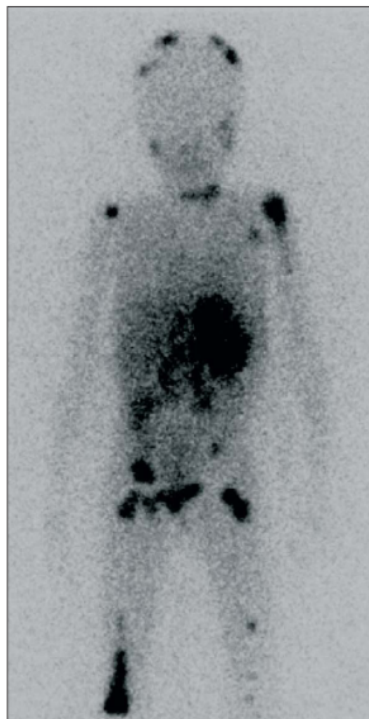


Figura 2. La betaiodobenzylguanidina (MIBG) mette in evidenza le sedi multiple della malattia, incluso il tessuto osseo e il tessuto sottocutaneo. (Maris, JM, 2007)

Poiché un certo numero di neuroblastoma altamente non differenziati possono non concentrare MBIG, il TC-difosfonato può essere usato nelle ricerche sull'osso, quando la MBIG sia risultata negativa o non sia disponibile.

La MBIG Viene anche raccomandata per la rivalutazione durante e dopo la terapia nei pazienti ad alto rischio, che erano risultati positivi all'MBIG alla diagnosi.

La malattia del midollo osseo va valutata anche con altri mezzi, come aspirati e biopsie midollari. Vi è un numero elevato di pubblicazioni sull'uso dell'immunocitochimica e su tecnologia basate sulla Reazione Polimerasica a Catena (PCR) per mettere in evidenza le cellule del neuroblastoma, come la tirosino-idrossilasi, la GD2 sintasi, la PgP9.5 nel midollo e nel sangue alla diagnosi e alla ricerca della malattia residua minima.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

La valutazione del rischio dipende da molti aspetti clinici e biologici. Poiché la valutazione del rischio varia fortemente da un Paese all'altro, negli ultimi due anni l'International Neuroblastoma Risk Group (INRG) ha rivedute le cartelle cliniche di 11.054 bambini, trattati in Europa, Giappone, Canada, USA e Australia fra il 1974 e il 2002. E' stato così ottenuto un consenso:

- Riguardo all'età: prima e dopo i 18 mesi;
- Lo stadio
- Lo stato MYCN

VARIABILI CLINICHE

L'International Neuroblastoma Staging System ha sviluppato i criteri di stadiazione, che sono stati accolti nel mondo (vedi Tabella 1). Questi studi hanno dimostrato che le caratteristiche radiologiche del tumore primario sono utili per predire il trattamento chirurgico migliore e più di successo. Gli aspetti loco radiologici sono stati usati per distinguere i tumori locoregionali che non interessano strutture locali (INRG stadio L1) dai tumori localmente invasivi (INRG stadio L2). Gli stadi M ed MS sono stati proposti per categorizzare tumori che siano ampiamente metastatici o che abbiano un comportamento 4S.

Per quanto riguarda l'età è preferibile tener conto dell'età da 15 a 18 mesi, invece di quella a 12 mesi.

Stadio	Caratteristiche del tumore
1	Tumore localizzato con completa escissione grossolana, con o senza malattia microscopica residua, rappresentata da linfonodi ipsolaterali negativi microscopicamente per tumore (i linfonodi aderenti al tumore e rimossi con il tumore primitivo possono essere positivi).
2A	Tumore localizzato con escissione grossolana incompleta, con linfonodi ipsolaterali non aderenti, positivi per tumore.
2B	Tumore localizzato con o senza escissione completa grossolana, con linfonodi ipsolaterali non aderenti positivi per tumore. I linfonodi controlaterali ingranditi debbono essere negativi microscopicamente.
3	Tumore unilaterale non resecabile con o senza ininteressamento dei linfonodi regionali o tumore localizzato unilaterale con interessamento dei linfonodi regionali contro laterali o tumore della linea mediana con estensione bilaterale dell'infiltrazione (non resecabile) o con interessamento dei linfonodi
4	Ogni tumore primario con disseminazione a linfonodi distanti, all'osso, al midollo osseo o ad altri organi (eccetto lo stadio 4S)
4S	Tumore primario localizzato in lattanti più giovani di un anno (come definiti dagli stadi 1, 2A e 2B), con disseminazione limitata alla pelle, al fegato o al midollo osseo (< 10% di cellule maligne)

Stadio	Età	MYCN	Ploidia	Istologia	Altro	Rischio
1						
2A/2B		Non amplificato			>50% di resezione	Basso
Non amplificato			<50% di resezione	Intermedio		
Non amplificato			Soltanto biopsia	Intermedio		
Amplificato				Alto		
3	< 547 giorni	Non amplificato				Intermedio
≥ 547 giorni	Non amplificato		Favorevole		Intermedio	
	Amplificato				Alto	
≥ 547 giorni	Non amplificato		Sfavorevole		Alto	
4	< 365 giorni	Amplificato				Alto
<365 giorni	Non amplificato				Intermedio	
365-547 giorni	Amplificato				Alto	
365-547 giorni		DI = 1			Alto	
365-547 giorni			Sfavorevole		Alto	
365-547 giorni	Non amplificato	DI > 1	Favorevole		Intermedio	
≥ 547 giorni					Alto	
4S	<365 giorni	Non amplificato	DI > 1	Favorevole	Asintomatico	Basso
<365 giorni	Non amplificato	DI=1			Intermedio	
< 365 giorni	Perduto	Perduto	Perduto		Intermedio	
<365 giorni	Non amplificato			Sintomatico	Intermedio	
<365 giorni	Non amplificato		Sfavorevole		Intermedio	
<365 giorni	Amplificato				Alto	

ISTOLOGIA DEL TUMORE

Nel 1984 Shimada e coll (J Natl Cancer Inst, 1984, 73:415-17) presentarono uno schema classificativo mettendo in relazione gli aspetti isto-patologici del tumore con il comportamento clinico. I tumori venivano classificati come favorevoli e non favorevoli a seconda del grado di differenziazione neuroblastica, il contenuto di stroma Schwanniano, l'indice di mitosi carioressi e l'età alla diagnosi. Lo schema è stato

successivamente modificato.

VARIABILI BIOLOGICHE

L'aberrazione genetica più spesso associata a prognosi cattiva nel neuroblastoma è l'amplificazione genomica di MYCN. Questa amplificazione avviene in circa il 20% dei tumori primitivi ed è fortemente correlata con lo stadio avanzato della malattia e con l'insufficienza del trattamento.

La delezione del braccio corto del cromosoma 1 (1p) può essere trovata nel 25-35% dei neuroblastoma. Questa delezione non solo si correla con l'amplificazione MYCN ma anche con lo stadio avanzato della malattia.

La perdita allelica di 11q è presente nel 35-45% dei tumori primitivi. Questa aberrazione genomica si vede raramente in tumori con amplificazione MYCN, anche se rimane fortemente associata con aspetti ad alto rischio.

Un guadagno di 1-3 copie 17q, spesso attraverso traslocazioni non bilanciate con il cromosoma 1 o 11, si possono anche correlare con un fenotipo più aggressivo.

L'indice DNA è anche un indicatore prognostico per pazienti più giovani di due anni, che hanno malattia disseminata. Il contenuto in DNA del neuroblastoma riguarda due ampie categorie: quasi diploidi e iperdiploidi (spesso triploidi). Modelli genetici di neuroblastoma suggeriscono che i tumori meno aggressivi hanno un fondamentale difetto nella mitosi, che può spiegare l'impressione che la prognosi dei quasi tetraploidi sia più favorevole. Al contrario i neuroblastomi più maligni hanno un difetto fondamentale nella stabilità genetica, risultante in un riarrangiamento cromosomico, in traslocazione non bilanciata e nel mantenimento di un contenuto quasi diploide.

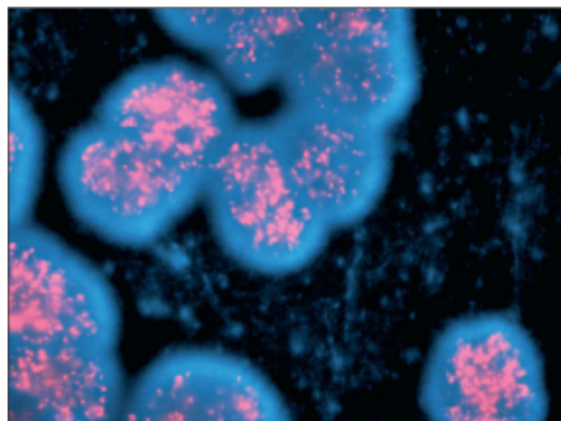


Figura 3. Amplificazione MYCN dimostrata dalla fluorescenza nella idridizzazione in situ (FISH) (Maris, JM, 2007)