

Il Neuroblastoma (parte seconda)

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).

Principi di terapia d'attacco

I metodi di trattamento del neuroblastoma includono:

- La chirurgia
- La chemioterapia
- La radioterapia
- La terapia biologica
- La semplice osservazione, in casi accuratamente selezionati.

Il sistema di stratificazione del rischio del *Children's Oncology Group* comprende pazienti, suddivisi a seconda dell'età, dello stadio INSS (*International Neuroblastoma Staging System*), dell'istopatologia del tumore, dell'indice DNA e dello stato del gene MYCN, in base ai quali i pazienti vengono assegnati a uno dei tre gruppi:

- Basso rischio
- Rischio intermedio
- Alto rischio

A seconda dello stadio, viene impiegato un trattamento più o meno intenso. Come si vede nella Figura 4, gli schemi usati negli ultimi 15 anni sono risultati molto utili per l'identificazione di gruppi di pazienti con prognosi molto differenti.

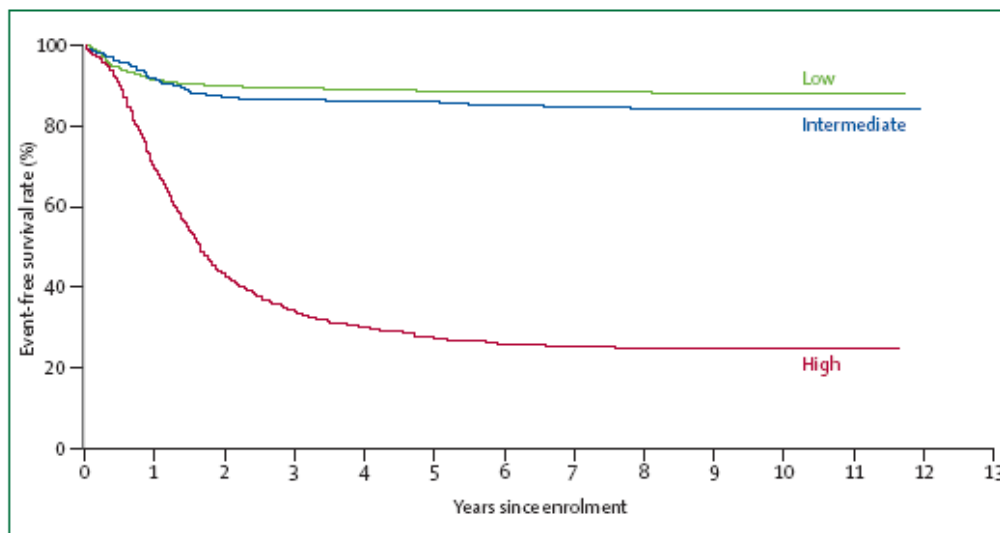


Figura 4. Sopravvivenza di pazienti con neuroblastoma, suddivisi per i gruppi a rischio. Pazienti trattati dal 1986 al 2001 nel Children's Cancer Group, Pediatric Oncology Group e Children's Oncology Group, che furono classificati in basso, intermedio e alto rischio, a seconda dei dati clinici e biologici.

Quindi, semplificando, si devono considerare due importanti parametri:

- Innanzitutto, si deve stabilire se rimane un tumore residuo dopo la resezione chirurgica. In questo caso, l'integrazione fra i dati clinici e biologici è fondamentale per

facilitare l'identificazione di come si comporterà il tumore residuo. In molte occasioni è risultato che i parametri biologici sembrano essere più importanti degli aspetti clinici caratteristici, come predittori della prognosi. Va ricordato inoltre che il neuroblastoma ha una forte tendenza a regredire o a differenziarsi.

- Al contrario, alcuni tumori localizzati possono essere resecati quasi completamente. Ma anche in questo caso aspetti biologici poco favorevoli confermano la necessità di una terapia intensiva adiuvante.

Tumori locoregionali

Generalmente i neuroblastomi localizzati presentano parametri biologici favorevoli, per cui la maggior parte di essi viene trattata con successo con la sola chirurgia. Vi sono prove che una parte dei tumori localizzati regredisce spontaneamente, per cui questi pazienti possono essere tenuti sotto osservazione senza alcun trattamento. Riprese locali possono essere ugualmente trattate chirurgicamente.

Le ricadute metastatiche sono rare e spesso sono affrontate con successo con la chemioterapia.

Il trattamento di pazienti con forme localizzate, ma con aspetti biologici sfavorevoli, specialmente di amplificazione del MYCN, rimane controverso. Sebbene questi bambini abbiano una prognosi sostanzialmente cattiva in confronto ai pazienti con malattia localizzata e mancanza di amplificazione del MYCN, una parte di essi presenta una remissione di lunga durata dopo la sola chirurgia. Questi rari casi tuttavia richiedono una continua sorveglianza, per chiarire quale sia il migliore trattamento.

La cura dei tumori locoregionali più invasivi (INSS stadio 3) rimane controversa. Classicamente questi pazienti ricevono una chemioterapia moderatamente intensiva con lo scopo di facilitare la successiva rimozione chirurgica. I tumori con invasione locoregionale e con sfavorevoli aspetti biologici, richiedono una terapia intensiva multimodale.

Tumori metastatici

Quasi la metà di tutti i pazienti con neuroblastoma hanno già una disseminazione della malattia, al momento della diagnosi.

La maggior parte dei pazienti con lo stadio 4S (lattanti con iperplodia, istologia favorevole, con una sola copia di MYCN) rientra nella categoria a basso rischio con una sopravvivenza che va dall'85 al 95%. Tuttavia, i pazienti diagnosticati nei primi due mesi di vita sembrano particolarmente vulnerabili a una compromissione respiratoria, secondaria all'epatomegalia rapidamente progressiva. Inoltre una parte di pazienti in stadio 4S hanno aspetti biologici non favorevoli, come un'amplificazione MYCN: essi hanno spesso una progressione rapida del tumore o eventuali ricadute di malattia, simili a quelle che si vedono nello stadio 4. Queste differenze sottolineano, una volta di più, l'importanza della valutazione biologica del tumore in pazienti in stadio 4S di malattia.

Il trattamento di bambini di maggiore età con neuroblastoma altamente disseminato (stadio 4), rimane una delle maggiori sfide per gli oncologi pediatri. Comunemente vengono usati diversi agenti, che includono il cisplatino, l'etoposide, la doxorubicina, la ciclofosfamide e la vincristina. Da più di 10 anni si utilizza la combinazione di topotecan e ciclofosfamide nelle ricadute.

La successiva fase di consolidamento della terapia ha lo scopo di eliminare ogni rimanente parte del tumore, usual-

mente con agenti citotossici mieloablativi, con successivo salvataggio mediante cellule staminali.

Poiché spesso/di frequente si verifica una ricaduta dopo il trapianto autologo, la terapia biologica è stata aggiunta ai correnti regimi di trattamento per trattare la malattia residua minima persistente. Molti nuovi agenti, rivolti unicamente al trattamento del neuroblastoma, possono essere efficaci per eliminare la malattia residua minima. È noto che i retinoidi sono una classe di composti che inducono la differenziazione terminale delle cellule di neuroblastoma in vitro.

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

Al termine del trattamento, le catecolamine urinarie e gli studi con immagini (TC, RM, esame del midollo, della corticale ossea o di ambedue) vanno usati per monitorare la ricomparsa del tumore.

PREDISPOSIZIONE AL NEUROBLASTOMA

Una storia familiare di neuroblastoma si raccoglie nell'1-2% dei casi. In questi rari casi si suppone sia in gioco un'eredità autosomica dominante con penetranza incompleta. Studi tradizionali hanno identificato il braccio corto del cromosoma 16, come locus predisponente, anche se non è stato identificato un singolo gene. Il neuroblastoma è stato visto anche in molti riarrangiamenti costituzionali, incluse le delezioni. Ne deriva che la predisposizione al neuroblastoma è geneticamente eterogenea, per cui, per l'inizio della tumore-genesi, possono essere necessarie alterazioni multiple.

I recettori della neurotrofina (NTRK1, NTRK2 e NTRK3 codificanti TrkA, TrkB e TrkC) e i loro ligandi (NGF, BDNF e neurotrofina-3 rispettivamente) sono importanti regolatori della sopravvivenza, della crescita e delle differenziazione delle cellule nervose. La loro espressione temporo-spaziale interessa lo sviluppo del sistema simpatico e si correla con il fenotipo del neuroblastoma.

NUOVE STRADE PER LA MALATTIA IN RICADUTA

Sebbene vi siano terapie, altamente efficaci per pazienti con malattia a basso rischio o a rischio intermedio con ricadute locali, malattie ricorrenti in pazienti con neuroblastoma ad alto rischio rimangono una sfida per l'oncologo pediatra. Durante gli ultimi anni tuttavia si è sviluppata un'ampia scelta di nuovi agenti o di combinazioni da usare in pazienti con ricadute ad alto rischio.

AGENTI CITOTOSSICI

Gli inibitori della topoisomerasi 1, tipotecan e irinotecan, sono usati spesso precocemente nelle ricadute, per la loro efficacia e per il loro accettabile profilo di tossicità. L'efficacia del topotecan aumenta quando viene utilizzato insieme a basse dosi di ciclofosfamide.

Un nuovo agente citotossico, l'ABT-751, somministrabile per bocca, si è dimostrato utile nel neuroblastoma refrattario alle altre cure.

RADIONUCLIDI

Poiché i neuroblastomi in ricaduta sono spesso sensibili alle radiazioni, si è sviluppato un forte interesse riguardo l'uso delle molecole radioattive, che selettivamente si concentrano nelle cellule del neuroblastoma. Per questa ragione sono stati attaccati all'MBIG dei radionuclidi. Basse dosi di I131-MBIG si sono dimostrate utili nei trattamenti palliativi.

IMMUNOTERAPIA

GD2 è un disialogangloside espresso nella maggioranza dei neuroblastomi. In terapia sono stati usati vari anticorpi monoclonali, diretti verso questa sostanza. Altre strategie immunologiche includono strategie con DNA vaccinazioni, con vaccinazioni anti-idiotipo e linfociti citolitici.

RETINOIDI

Al momento attuale l'obiettivo primario è quello d'identificare il composto retinoide che dà i migliori risultati senza elevata tossicità. Il Fenretinide è quello che uccide il maggior numero di cellule neuroblastomatose, anche se resistenti agli altri retinoidi. Si sta valutando la possibilità di somministrare il farmaco per bocca.

INIBITORI DELL'ANGIOGENESI.

La vascolarità del tumore si correla con un fenotipo aggressivo di neuroblastoma, tanto che oggi gli inibitori dell'angiogenesi rappresentano un'opzione attraente.

INIBITORI DELLA TIROSINA CHIMASI

Il CEP-701, una piccola molecola, inibitrice della tirosin-chinasi, ha dimostrato un evidente effetto inibitorio sulla crescita del neuroblastoma.