

## IL NEUROBLASTOMA

### La Malattia

**Il Neuroblastoma è la prima causa di morte per malattia in età prescolare.**

**Il Neuroblastoma** è una **forma tumorale** che **colpisce le cellule nervose dei gangli simpatici**. Nell'età pediatrica rappresenta la terza neoplasia per frequenza dopo le leucemie e i tumori cerebrali.

Può colpire le ghiandole surrenali (presentandosi come una tumefazione addominale) e i gangli simpatici paraspinali (potendo comparire in qualsiasi tratto della colonna vertebrale: addominale e toracica). I **sintomi** più diffusi della malattia sono: febbre, anemia, inappetenza, ecchimosi alle palpebre. Le metastasi, frequenti e precoci, colpiscono le ossa, i linfonodi, il fegato e il midollo osseo. **La diagnosi** di Neuroblastoma va eseguita e confermata in un istituto di cura specializzato, effettuando analisi mirate; questa è una fase importante per stabilire il grado di estensione della malattia (**stadio**) e decidere la cura appropriata. Le indagini comprendono fra le altre:

- **la scintigrafia con MIBG** eseguita iniettando una sostanza, **la guanidina**, legata a iodio radioattivo, che viene catturata solo dalle cellule di Neuroblastoma, mettendo inequivocabilmente in evidenza il tumore e le sue metastasi. Si tratta di un esame non dannoso, né doloroso, che richiede una preparazione specifica, cioè l'assunzione orale di iodio (in forma di gocce di Lugol), per evitare che lo iodio radioattivo vada a fissarsi sulla tiroide recandovi danni anche irreparabili;
- **la scintigrafia scheletrica**, eseguita iniettando nel sangue un isotopo radioattivo che va a fissarsi nelle ossa ovunque esista una lesione, viene ormai eseguita solo nei casi in cui la scintigrafia con MIBG risulti negativa anche sul tumore primitivo;
- **la biopsia**, prelievo di alcuni frammenti di neoplasia dai quali acquisire informazioni importantissime sulle caratteristiche istologiche e biologiche del tumore. Lo studio del midollo osseo con l'aspirato e la biopsia osteomidollare

Poiché in quasi 2/3 dei casi la malattia richiede un trattamento con farmaci antitumorali, per far sì che i piccoli pazienti non soffrano e, soprattutto, non si spaventino, ogniqualvolta è necessario sottoporli ad un ciclo di cure o ad un prelievo di sangue, si applica un sottile e morbido tubicino di gomma (chiamato catetere venoso centrale) in un grosso vaso sanguigno del collo sotto la cute. Il catetere, con una adeguata "manutenzione" a cura dei genitori, può rimanere nel paziente per lunghi periodi senza arrecare danni e lasciandolo libero di muoversi e giocare. Solo dopo aver effettuato tutte le analisi citate e dopo l'intervento chirurgico (sia esso per rimuovere la massa tumorale o per il prelievo di un frammento della neoplasia per l'esame istologico) è possibile avere un quadro completo della malattia, definire la prognosi ed impostare il trattamento. Il tipo di terapia va deciso sulla base all'età del bambino (i bambini di età inferiore ad un anno di vita hanno in genere un prognosi più favorevole), all'estensione della malattia, ossia lo stadio del tumore, e alle caratteristiche genetiche delle cellule tumorali.

### Come si manifesta

Il termine Neuroblastoma si riferisce ad un gruppo di tumori maligni dei primi anni di vita originati dai residui del sistema nervoso autonomo che si sviluppa durante la vita embrionale. L'incidenza

complessiva nei bambini fino ai 15 anni è di 8-10 casi per milione all'anno (circa 130 casi nuovi ogni anno in Italia, 15.000 nel mondo – dati che escludono l'Africa e l'Asia ma non il Giappone). Il Neuroblastoma rappresenta il 10% di tutti i tumori maligni dei bambini che è di gran lunga il tumore più frequente nei primi 5 anni di vita con un'età media alla diagnosi di circa 2 anni; inoltre più della metà dei tumori diagnosticati nel periodo neonatale (cioè nel primo mese di vita) sono Neuroblastoma. Dal punto di vista clinico il Neuroblastoma presenta alcune peculiarità:

- La prognosi è molto buona nei bambini piccoli, sotto l'anno di vita, rispetto ai più grandi, e questo indipendentemente dall'estensione della malattia
- Più della metà dei bambini presentano una malattia metastatica e hanno una prognosi sfavorevole nei  $\frac{3}{4}$  dei casi
- La malattia può regredire da sola (anche se disseminata metastatica) nei bambini piccolissimi con età inferiore ad un anno

Spesso i sintomi iniziali dipendono dalla compressione che la massa tumorale esercita sugli organi vicini. Quando il tumore è palpabile, si presenta come una massa dura, fissa, a superficie irregolare non dolente nel 70% dei casi a origine addominale.

Più della metà dei pazienti presenta malattia metastatica alla diagnosi, con il tumore che è metastatizza principalmente allo scheletro e al midollo. La presentazione può essere subdola e spesso i sintomi della malattia possono trarre in inganno poiché riconducibili a stati influenzali (quali pallore, anoressia, cambio d'umore, rifiuto a camminare); generalmente questi sintomi procedono di settimane o mesi la scoperta della malattia rappresentandone l'unica evidenza. Questo spiega perché la diagnosi di Neuroblastoma è così spesso ritardata, specialmente quando il tumore primitivo è di piccole dimensioni o localizzato nel retroperitoneo alto, sede molto difficile da raggiungere con l'esplorazione clinica.

Il Neuroblastoma può infiltrare i forami vertebrali determinando compressione midollare: questa manifestazione della malattia è difficile da scoprire nei piccoli pazienti a meno che non si dia grande attenzione a sintomi aspecifici come irritabilità e ipotonia negli arti inferiori.

In oltre il 80% dei casi della malattia, il tumore produce quantità abnormi di amine simpatiche (principalmente adrenalina e non adrenalina) che possono provocare ipertensione e che vengono evidenziate nelle urine tramite un test apposito.

### **Gli Stadi della Malattia**

La maggior parte dei tumori sia del bambino che dell'adulto viene classificata in stadi. Dal 1972 il neuroblastoma è classificato in 5 stadi: 1, 2, 3, 4 e 4S di cui i primi 3 (1, 2 e 3) comprendono gli stadi localizzati mentre il 4 e il 4S sono stadi metastatici. Negli ultimi anni, tuttavia grazie ad un notevole sforzo cooperativo internazionale tra i maggiori centri pediatrici europei, americani e giapponesi, cui la Fondazione ha contribuito con sostanziali contributi, sono stati sviluppati protocolli di terapia basati sul rischio di ricaduta della malattia e sulle caratteristiche genetiche del tumore piuttosto che sullo stadio della malattia.

La classificazione della malattia nei cinque stadi sebbene non completamente abbandonata è considerata superata e sostituita dal nuovo e più recente concetto di rischio del paziente a ripresentare la malattia dopo il trattamento; così i pazienti vengono classificati secondo una classificazione internazionale a basso rischio, a medio o alto rischio (International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification). È importante sottolineare che questo concetto è emerso da un

intenso lavoro internazionale cosicché, oggi, in Italia, in Europa, negli Stati Uniti e in Giappone, esso è universalmente accettato.

**Stadio 1:** il tumore è per lo più piccolo e confinato in un'unica sede: il chirurgo riesce a rimuoverlo facilmente e non vi sono metastasi in altri organi né tracce di cellule maligne. A questo stadio la malattia non richiede una terapia postoperatoria.

**Stadio 2:** il tumore è più esteso rispetto allo stadio 1, ma ancora circoscritto; l'asportazione chirurgica lascia residui minimi che a volte riescono a raggiungere la colonna vertebrale. Alcune cellule tumorali possono penetrare nei linfonodi; in tal caso è necessario un breve periodo di chemioterapia per ridurre il rischio di proliferazione di cellule tumorali.

**Stadio 3:** il tumore è confinato nell'area di origine e non ci sono metastasi a distanza, ma è troppo grosso per essere asportato dal chirurgo e in modo completo al primo intervento, per cui è indispensabile ricorrere alla chemioterapia per ridurre la massa tumorale e per poterla asportare chirurgicamente in un secondo momento.

**Stadio 4:** il tumore, indipendentemente dalla forma e dalle dimensioni, ha disseminato cellule malate in altri organi, come il midollo osseo, lo scheletro, il fegato, i linfonodi. La malattia ha una notevole aggressività biologica e sarà necessario un intenso trattamento chemioterapico.

**Stadio 4 S:** si tratta di una forma speciale di Neuroblastoma che insorge nei primi mesi di vita, con una particolare disseminazione che coinvolge soprattutto cute e fegato e non lo scheletro. A questo stadio la malattia può regredire completamente in modo spontaneo e, solo in alcuni casi, può essere necessario un breve ciclo di chemioterapia. Il tumore primitivo, spesso piccolo, può essere asportato subito oppure dopo che le lesioni metastatiche siano almeno parzialmente regredite.

Altri elementi importanti ai fini diagnostici oltre l'età, lo stadio e le caratteristiche genetiche (oncogene MYCN modificato o meno) sono l'istologia e la risposta alla terapia.

## Le cure

Grazie al consenso internazionale sulla nuova classificazione sono stati sviluppati negli ultimi 10 anni nuovi protocolli di terapia che tengono conto del rischio del paziente. Nei protocolli vi sono **tre trattamenti consolidati e ben sperimentati:** la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia.

I nuovi protocolli, tuttavia, hanno inserito due nuovi aspetti che derivano dallo studio della genetica del tumore e dei nuovi farmaci a cui la Fondazione ha destinato notevole impegno finanziario sostenendo i progetti di ricerca nazionali sul neuroblastoma. Questi nuovi aspetti sono: 1) evitare il trattamento del bambino quando il tumore presenta delle caratteristiche genetiche poco aggressive, 2) trattare i pazienti con alto rischio (malattia metastatica in bambini sopra l'anno di età) in modo aggressivo con alte dosi di farmaci, il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche, la chirurgia, la radioterapia e la terapia differenziativa con acido cis-retinoico combinata a immunoterapia. Quest'ultima fase sembrerebbe finalmente consentire di ridurre significativamente la ricomparsa dopo qualche mese della malattia aumentando le possibilità di guarire.

## La chirurgia

E' l'intervento di asportazione totale o parziale del tumore. Quando il tumore viene asportato completamente si parla di un intervento radicale, che diventa terapia unica e sufficiente nei casi in cui non sono presenti lesioni metastatiche e lo studio biologico del tumore asportato dà risultati favorevoli. Quando invece l'intervento si limita all'asportazione di parte della neoplasia o solo di un suo piccolo frammento si parla di biopsia. A volte un intervento di biopsia viene deciso per motivi diagnostici o per valutazione pre o intraoperatoria dell'impossibilità di asportare la massa per

intero.

Altre volte ancora l'intervento chirurgico viene programmato in un momento successivo alla diagnosi e dopo alcuni cicli di chemioterapia aventi lo scopo di ridurre la massa tumorale. Questa, a volte, non può essere asportata perché in rapporto troppo stretto con organi vitali (chirurgia differita) e la terapia ha proprio l'obiettivo di ridurla e rendere possibile l'operazione riducendo il più possibile i rischi per il paziente. La chirurgia tende a risparmiare menomazioni, tuttavia a volte si preferisce sacrificare un rene per rendere l'intervento radicale poiché il vantaggio a livello prognostico e terapeutico supera lo svantaggio della menomazione stessa.

### **La radioterapia**

È una metodica attraverso la quale si uccidono le cellule tumorali con la somministrazione di radiazioni dall'esterno. Nel neuroblastoma la radioterapia si può condurre con modalità diverse: dall'interno, attraverso la somministrazione endovenosa di un isotopo radioattivo (<sup>131</sup>I) coniugato ad un veicolo "selettivo" (guanidina - MIBG). Si usa questa metodica perché il farmaco è in grado di catturare solo le cellule tumorali e quindi di ucciderle. La MIBG terapeutica richiede una particolare attenzione: viene eseguita in speciali stanze del reparto di medicina nucleare perché per alcuni giorni dopo la somministrazione il paziente emette una quantità di radiazioni. Inoltre occorre assumere per bocca lo iodio per proteggere la tiroide.

### **La chemioterapia**

Si basa sulla somministrazione, quasi sempre per via venosa, di farmaci cosiddetti antitumorali che, con meccanismi diversi, uccidono le cellule che si moltiplicano rapidamente. Tra queste, oltre le cellule tumorali, vengono colpite anche le cellule sane come quelle del sangue e della mucosa gastrointestinale.

I farmaci antitumorali vengono somministrati per un breve periodo e in dosi non elevate quando si tratta di distruggere un piccolo residuo tumorale dopo che l'intervento sia risultato quasi completamente radicale. Quando ciò non è possibile, perché la neoplasia è troppo sviluppata o vi sono metastasi, l'atteggiamento terapeutico, utilizzato pressoché da tutti, è quello di somministrare farmaci antitumorali in dosi importanti per un breve periodo (tre-quattro mesi), allo scopo di ridurre il più possibile la malattia.

Poi, dopo aver ridotto al minimo possibile con tutte le armi terapeutiche il tumore primitivo e le metastasi e dopo l'accurata esecuzione di molte indagini volte ad evidenziare nel modo più preciso la quantità di tumore residuo, si usa somministrare dosi molto forti di farmaci antitumorali (megaterapia), eventualmente associate a radioterapia con MIBG terapeutica. Per superare gli effetti tossici di questo trattamento diviene necessario praticare un trapianto di cellule staminali emopoietiche prelevate dal sangue in precedenti cicli di chemioterapia.

Negli ultimi due decenni si è registrato un notevole progresso nella comprensione delle caratteristiche biologiche e alle diverse caratteristiche cliniche di questa malattia sono state associate caratteristiche biologiche così da identificare almeno due diversi quadri di Neuroblastoma.

Il primo è quello che insorge nel primo anno di vita per lo più in forma localizzata o con un quadro caratteristico di metastasi (stadio 4s) che coinvolgono fegato, sottocute e in minima parte il midollo osseo; le possibilità di sopravvivenza sono alte con il solo intervento chirurgico ed eventualmente chemioterapia non aggressiva.

All'opposto abbiamo un quadro a prognosi sfavorevole che colpisce i pazienti sopra l'anno di vita con malattia disseminata in stadio 3 o 4 a prognosi pessima nonostante il trattamento con chemioterapia molto aggressiva, radioterapia e chirurgia. Indubbiamente il Neuroblastoma stadio 4 è ancora il problema maggiore per gli oncologi pediatri, infatti in questo gruppo di pazienti il progresso terapeutico osservato in altre malattie non è avvenuto e se nella seconda parte degli anni '80 abbiamo avuto un aumento significativo della sopravvivenza, nel periodo successivo a questo progresso è stato indubbiamente minore.

Tra questi due quadri si pone una casistica a prognosi intermedia non altrettanto ben definita trattati in modo non intensivo.

### **I nuovi farmaci**

La caratterizzazione molecolare del neuroblastoma per mezzo di tecniche innovative ha permesso di identificare nei tumori ad alto rischio le forme più aggressive associate all'espressione di proteine che sono ora utilizzate come bersagli terapeutici. Così si stanno studiando e utilizzando in fase preclinica gli inibitori di MYCN e di aurora chinasi. Per quanto riguarda gli inibitori di MYCN, la Fondazione ha finanziato importanti progetti di ricerca sull'impiego di questi inibitori utilizzati, in modelli animali, dal gruppo della clinica pediatrica del S. Orsola di Bologna. Un grande e fondamentale contributo è stato dato dalla Fondazione alla scoperta delle mutazioni del gene ALK nel neuroblastoma (vedi lavoro pubblicato su Nature 2008;16;455(7215):930-5 e riassunto nel periodico di Informazione della Associazione, anno XVI, numero n.2). Questa importante scoperta ha fatto fare un grande passo in avanti nella terapia del neuroblastoma, infatti, dalla scoperta delle mutazioni di ALK, avvenuta nel 2008, si stanno già provando degli inibitori di ALK in grado di rallentare la crescita delle cellule di neuroblastoma. Il Laboratorio della Fondazione ha un ruolo di primo piano in questi studi e presso il laboratorio si stanno saggiando diversi inibitori di ALK. Si prevede di passare dalla fase preclinica alla terapia sul paziente con inibitori di ALK nel giro di pochi anni.

Anche se molto resta da fare e tutti i clinici e ricercatori stanno lottando per migliorare la cura del neuroblastoma sorretti in gran parte da organizzazioni come la nostra, grazie a questi nuovi protocolli la sopravvivenza dei bambini malati è passata da un 50% dei primi anni '80 all'attuale 70%. Un risultato certo non soddisfacente, ma le più recenti scoperte sugli eventi biologici all'origine della neoplasia fanno sperare nella possibilità di individuare nuovi farmaci più attivi e più sicuri.