



**Francesco D'Alpa**  
**Miracoli sotto inchiesta**  
**Dalla Sicilia a Lourdes. Quanto contano**  
**criteri, testimoni e prove?**

Laiko.it  
Catania, 2008  
Pag. 118

ISBN 978-88-95357-04-1  
© Copyright 2008 Francesco D'Alpa  
© Copyright 2008 Laiko.it

## **La guarigione di Delizia Cirolli**

### **Una analisi critica**

La guarigione di Delizia Cirolli, ufficialmente la sessantacinquesima ‘miracolata’ di Lourdes, sarebbe scientificamente inspiegabile, nonostante il progresso delle scienze mediche; o almeno così la pensavano nel 1989 i medici del Comitato Scientifico Internazionale di Lourdes ed il clero diocesano di Catania. Tanto più in quanto l’evento inatteso si era verificato in un soggetto con prognosi assolutamente infausta e che non aveva praticato alcuna terapia medica, cosa ai nostri tempi più unica che rara. Ciò ha reso questo probabilmente, a tutt’oggi, il ‘miracolo’ per eccellenza di Lourdes.

La letteratura di parte cattolica abbonda di citazioni e commenti sul caso, mentre quella di parte laica sembra defilata. Da qui l’opinione di autorevoli credenti, secondo i quali i medici laici non sarebbero affatto interessati a questi

«fenomeni eccezionali, contrari alle osservazioni e alle previsioni dell’esperienza medica e quindi scientificamente inspiegabili»,

che essi giudicherebbero «irrazionali» per definizione,<sup>1</sup> e che metterebbero a dura prova la loro incredulità.

Probabilmente non è così, ma la dimostrazione scientifica del ‘non miracolo’ non può essere raggiunta fino a quando le conoscenze scientifiche non sono adeguate. Certamente, col senno di poi, è possibile demitizzare molti presunti miracoli; ma nel caso specifico del tumore di Delizia, anche nel momento in cui fu emesso il giudizio medico e canonico era possibile un inquadramento abbastanza diverso del caso, senza invocare alcunchè di ‘miracoloso’.

---

<sup>1</sup> Mangiapan T., 1994, p. 441.

È quanto cerco di dimostrare, soffermandomi particolarmente sulla clinica e sulla biologia di un tumore dell'infanzia, il neuroblastoma; evidenziando gli elementi che inducono a credere che questa e non il sarcoma di Ewing fosse la patologia da cui era affetta Delizia, della quale esisteva una remota possibilità di guarigione spontanea.<sup>2</sup>

### **Guarigione inusuale di un tumore osseo**

Delizia Cirolli, nasce a Paternò (Catania) il 17 novembre del 1964. I primi segni della sua malattia compaiono nel mese di marzo 1976: un dolore al ginocchio destro mentre è a scuola, il 20 marzo. Viene consultato il medico di famiglia, dr. Fallica, che prescrive qualche esame di laboratorio ed una terapia analgesica, senza alcun beneficio. Pensando che la causa dei dolori possa essere uno stiramento muscolo-tendineo o qualcosa di simile, la madre si rivolge invano ad una locale 'guaritrice'. Il medico di famiglia prescrive quindi un esame radiologico, effettuato il 7 aprile, che evidenzia la presenza di una zona di erosione della corticale della metafisi prossimale della tibia destra con area osteolitica irregolare ed interessamento del periostio. Il giorno 23 aprile viene eseguita una Tomografia computerizzata che conferma la presenza nella tibia destra di una zona osteolitica con erosione della corticale; vengono dunque consigliati una scintigrafia e una biopsia.

Il 30 aprile la bambina viene così ricoverata presso la Clinica Ortopedica dell'Università di Catania, diretta dal prof. Mollica. Una nuova radiografia della tibia fa sorgere il sospetto di un osteosarcoma, mentre altre radiografie dello scheletro e dei polmoni non mostrano anomalie. Gli esami ematologici di routine risultano nella norma.

Il 6 maggio viene praticata una biopsia della tibia. Il preparato è esaminato dal prof. Cordaro, direttore dell'istituto di Medicina Legale dell'Università di Catania, che l'11 maggio stila il seguente referto:

«Materiale: zona epifiso-metafisaria; diagnosi istologica: metastasi di neuroblastoma».

Di fronte a questa grave diagnosi, il prof. Mollica propone una amputazione della gamba o, in alternativa, un trattamento radioterapico.

I genitori si oppongono alla amputazione, cosicché il 17 maggio la bambina viene trasferita nel reparto di Radiologia dell'Ospedale Garibaldi di Catania. Ma la nuova sistemazione è particolarmente sgradevole per Delizia, che si sente come abbandonata; e già il giorno dopo i familiari la riportano a casa, senza che sia stato iniziato alcun trattamento.

Nelle settimane seguenti Delizia viene portata a Torino, dove vive un parente della madre, per essere ricoverata presso la locale Clinica Pediatrica dell'Università; ma

---

<sup>2</sup> Purtroppo, per il rifiuto postomi dalla Curia di Catania, non ho potuto visionare il dossier originale diocesano, che sarebbe secretato per cinquant'anni. Ma il dossier della Commissione medica internazionale di Lourdes è disponibile su Internet, in lingua spagnola (sul sito: [www.marcel-lefebvre-tam.com](http://www.marcel-lefebvre-tam.com)); da esso ho ritradotto alcuni passi. Gli elementi fondamentali del caso sono comunque arcinoti e riportati in molte pubblicazioni, in particolare nel prezioso testo su Lourdes del dr. Mangiapan (1994).

ancora una volta non sopporta l'ospedalizzazione e prima che si giunga ad una qualche conclusione, il padre la riporta a casa.

Comincia così per lei un periodo di grande sofferenza e le diviene impossibile continuare a frequentare regolarmente la scuola.

All'inizio dell'estate, una sua insegnante organizza con altre colleghe di lavoro una colletta, i cui proventi consentono un viaggio a Lourdes, dal 7 all'11 agosto, in collaborazione con la sezione locale dell'UNITALSI. Nel corso di questo soggiorno si evita alla piccola, viste le precedenti spiacevoli esperienze, ogni contatto con il personale medico di Lourdes, e per quanto possibile la vicinanza con i malati. Delizia visita più volte la grotta, segue le cerimonie e si bagna regolarmente nelle piscine. Ma il soggiorno le risulta alquanto faticoso; e i dolori si accentuano.

Tornata a casa, il peggioramento continua; aumentano i dolori al ginocchio e le diviene sempre più difficoltoso camminare. Nuove radiografie, eseguite l'11 settembre presso l'Ospedale di Paternò, dimostrano un'estensione del processo osteolitico, con ristrutturazione della trama ossea, un'importante reazione periosteale e iniziale deviazione in geno-valgismo del ginocchio. Continua a non essere praticata alcuna terapia, e la famiglia si limita a bagnare l'arto con l'acqua di Lourdes.

Alla fine di novembre, lo stato generale è compromesso a tal punto che la si crede vicina la morte, e le viene persino preparato il vestitino per la tomba.

Ma alla fine di dicembre, più o meno alla vigilia di Natale, inaspettatamente, la bambina chiede di potersi alzare dal letto. Si mette in piedi senza provare dolori e può perfino essere accompagnata in strada dove cammina per una ventina di metri. Al ritorno nella sua stanza è tuttavia esausta, anche perché negli ultimi giorni non ha mangiato pressochè nulla.

Nei giorni seguenti sembra abbia inizio un rapido miglioramento. I dolori scompaiono; diminuisce la tumefazione al ginocchio; il peso passa nel giro di un mese da 22 a 34 kg.

Soltanto il 10 di maggio 1977 viene comunque praticato un nuovo esame radiologico, che mostra la presenza di un evidente processo di ristrutturazione ossea, con completa scomparsa della reazione periosteale, ed un importante ginocchio valgo.

Il 22 luglio 1977 Delizia torna a Lourdes, dove si trattiene fino al 5 agosto. In questa occasione viene sottoposta, con sua grande avversione, alle prime visite da parte del Bureau Medical, allora diretto dal dr. Mangiapan. Vengono constatati il suo buono stato di salute e la presenza del ginocchio valgo (la visita a Lourdes si ripeterà nel luglio dei tre anni successivi).

A questo punto i medici del Bureau chiedono una documentazione clinica più completa, ed in particolare i primi referti medici con la diagnosi istologica; ottenuto questo materiale, si trovano inaspettatamente di fronte ad una diagnosi di metastasi laddove avevano ritenuto trattarsi di un tumore osseo primitivo. Ciò genera un contraddittorio epistolare con il prof. Cordaro, che aveva posto la prima diagnosi di 'metastasi ossea di neuroblastoma'. Su richiesta del Bureau Medical di

Lourdes, il prof. Cordaro invia un certo numero di vetrini che erano stati archiviati (con e senza colorazione) e che dunque possono essere esaminati da altri specialisti, i quali tuttavia giungono a conclusioni diverse.

Il prof. Payan della Facoltà di Medicina di Marsiglia, con dichiarazione del 3 ottobre 1978 ritiene più probabile una diagnosi di 'sarcoma di Ewing', pur ammettendo che può entrare in discussione la possibilità di un neuroblastoma nella sua forma più indifferenziata (simpatogonioma).

Il prof. Nezelof, della Facoltà medica di Parigi, con resoconti del 28 febbraio e del 2 agosto, si pronuncia anche lui per una diagnosi più probabile di 'tumore di Ewing'; ma, anche se meno probabile, vista l'età della paziente e la sede unica della localizzazione, ritiene che la diagnosi di metastasi di neuroblastoma non possa essere scartata; dunque consiglia, per risolvere il dubbio, di praticare delle nuove radiografie addominali alla ricerca di calcificazioni di un vecchio tumore primitivo, e sollecita l'invio di nuovi vetrini per preparare altre colorazioni. Avuto quanto richiesto, il 4 settembre 1979 ribadisce la propria convinzione che si tratti più probabilmente di un tumore di Ewing.

Il 10 settembre 1979 il prof. Mollica, rilascia un certificato in cui dichiara che  
«allo stato attuale l'esame RX mostra una evoluzione in senso riparativo della lesione, seppure con danno alla cartilagine di accrescimento, che ha prodotto una deformità in valgo».

Nonostante i pareri contrari degli altri anatomopatologi, il prof. Cordaro ribadisce il 2 luglio 1980 la propria convinzione che si tratti invece di una metastasi di neuroblastoma, in particolare con queste argomentazioni: nelle metastasi di neuroblastoma mancano proprio le formazioni a rosetta e le neurofibrille che per gli altri anatomopatologi avrebbero invece dovuto essere presenti; il tumore di Ewing non è una entità ben definita; la maggior parte dei tumori diagnosticati come tumori di Ewing si sono dimostrati invece successivamente tumori metastatici; i tumori dei fanciulli e degli adolescenti, definiti come di Ewing, sono in realtà metastasi di neuroblastoma.

Il 28 luglio 1980, Delizia viene sottoposta a Lourdes a nuove radiografie ossee, che mettono in evidenza una normalizzazione della trama ossea della estremità superiore della tibia, con condensazione della parte esterna della metafisi e importante ginocchio valgo. Vengono eseguite anche radiografie del cranio e dell'addome, che non mostrano anomalie (in particolare non si evidenziano calcificazioni nella loggia renale). Nello stesso giorno viene esaminata da un collegio di venti medici che esprime un primo parere sulla storia clinica. A maggioranza, si decide che: 1) la diagnosi probabile è di tumore maligno primitivo; 2) la guarigione è sicura e inspiegabile; 3) il caso può dunque essere sottoposto all'esame del Comitato Medico Internazionale di Lourdes.

Il testo completo del comunicato finale recita:

«La piccola Delizia Cirolli, di Paternò (Sicilia), nata il 17 novembre 1964, ha manifestato al principio dell'anno 1976 i primi sintomi di una malattia apparentemente benigna. Dopo ripetuti esami radiologici, fu ospedalizzata a Catania presso la Clinica Ortopedica dell'Università, dal 30 aprile al 17 maggio 1976. Lì il sospetto di tumore maligno fu confermato grazie ad una biopsia chirurgica, praticata

nell'estremità superiore della tibia destra. Data la gravità della malattia e la sua prognosi, furono consigliate terapie palliative (amputazione, cobaltoterapia), che vennero rifiutate dai genitori, che preferirono riportarsela a casa, nel proprio ambiente. Alcune settimane più tardi, fra il 5 ed il 13 agosto, poté intraprendere, grazie alla generosità della gente, un viaggio a Lourdes, in compagnia di sua madre. Tornò a casa sua senza alcun cambiamento, tale come era andata via. Non fu che verso Natale 1976, e quando la sua vita sembrava andare verso il termine, e mentre tutta la comunità dei suoi vicini non cessavano di pregare per lei, che, d'improvviso, apparvero i primi segni di guarigione. Molto rapidamente poté riprendere una vita normale, tornare in classe, mangiare con appetito, crescere e svilupparsi.

Tornò di nuovo a Lourdes, accompagnata da sua madre, nel 1977 e si mise in contatto con il Bureau Medical, dove poté essere apprezzato solo un importante genu-valgum della rotula destra. Furono esaminate delle lastre radiografiche (del settembre 1976 e del maggio 1977, rispettivamente). Queste evidenziavano una soddisfacente evoluzione della lesione, totalmente inaspettata.

Si presentò di nuovo a Lourdes, per il controllo della sua guarigione, nel luglio del 1978 e del 1979, con i pellegrini dell'UNITALSI della Sicilia Orientale. In entrambe le occasioni fu visitata da vari medici i quali la trovarono in perfetto stato di salute, con una crescita ed uno sviluppo normali ed armonici per la sua età.

Viste le radiografie, è stata tuttavia sottoposta a vari controlli. Nulla si è potuto apprezzare a parte la persistenza di un importante genu-valgum della rotula destra, del quale si è stabilito che sarà operata il prossimo anno.

Al riscontro di tutto ciò, oggi 28 luglio 1980, passati già tre anni e mezzo dalle prime manifestazioni di una guarigione assolutamente imprevedibile da un tumore maligno primitivo; il cui diagnostico e prognostico non davano alcun dubbio alla grande maggioranza dei medici che avevano avuto occasione di conoscere i dettagli della storia clinica; e dato che nessun tipo di trattamento può essere invocato per spiegare questa guarigione, né che possa averla facilitata; di fronte a tale ripresa della salute, che persiste in maniera inaspettata, e nonostante la evidente deformazione dell'arto inferiore destro che accredita il carattere lesionale dell'infermità, il Bureau Medical di Lourdes ha deciso, a maggioranza dei suoi membri presenti, di considerare questa guarigione "nelle condizioni in cui si è prodotta e mantenuta, come un fenomeno contrario alle osservazioni e previsioni dell'esperienza medica e scientificamente inspiegabile".

Perciò questo caso sarà sottoposto all'attenzione e allo studio del Comitato Medico Internazionale di Lourdes.»

A questo punto viene consultato, per un ulteriore parere, il prof. Mazabrand, dell'Istituto Curie di Parigi. Questi, il 5 febbraio 1981, scrive che (in base ai preparati con impregnazione argentea e PAS) la diagnosi più probabile è quella di sarcoma di Ewing, pur non potendo escludersi formalmente la diagnosi di metastasi di neuroblastoma.

In pratica tutti concordano su una diagnosi solo 'più probabile' di tumore di Ewing: per la assenza nei preparati istologici di formazioni a rosetta e di neurofilamenti, ed in funzione del contesto clinico.

Alla fine del 1980 Monsignor Donze, Vescovo di Tarbes e Lourdes scrive all'Arcivescovo di Catania, Monsignor Picchinenna, invitandolo a formare una commissione medica diocesana per l'esame del caso. Vengono chiamati a partecipare a questa commissione il Vescovo Ausiliario dell'Arcidiocesi di Catania

mons. Vigo, i suoi due assistenti mons. Pesce e Frasca, l'ortopedico prof. Mollica, l'anatomo-patologo prof. Cordaro, il pediatra dr. Leocata, l'oncologo dr. Failla, il pediatra dr. Fallica, e la dr.ssa Zappia che aveva assistito la bambina nel corso del suo viaggio a Lourdes.

Questa commissione si riunisce una prima volta il 14 gennaio e poi il 18 febbraio 1982. Alla fine dei lavori, i partecipanti concordano tutti sul fatto che il caso in esame è quello di un tumore osseo sicuramente maligno, indipendentemente dalla esatta diagnosi istologica. In quanto alla guarigione, essa viene considerata da tutti 'eccezionale', ma non da tutti 'assolutamente eccezionale', e solo per 4 medici su 6 'scientificamente inspiegabile'.

Nel documento che viene trasmesso al Comitato Medico Internazionale di Lourdes purtuttavia si afferma:

«La guarigione, senza alcun trattamento, verificata dopo sei anni di osservazione [...] costituisce nel senso stretto del termine, un fenomeno contrario ad ogni osservazione e previsione dell'esperienza medica e per questo inspiegabile».

Il 26 settembre 1982, la Commissione Medica Internazionale di Lourdes, riunita a Parigi, emette il proprio giudizio in questi termini:

«La guarigione, avvenuta al di fuori di ogni trattamento e verificata dopo sei anni di evoluzione, della proliferazione maligna dell'estremità prossimale della tibia destra, da cui fu affetta la giovane Delizia Cirolli, costituisce un fenomeno del tutto eccezionale in senso stretto, contrario a ogni osservazione e previsione dell'esperienza medica e, inoltre, inspiegabile».

La relazione appare a firma del prof. Trifaud (professore della Clinica Chirurgica, Ortopedica e Traumatologica della Facoltà di Medicina di Marsiglia; segretario generale del Gruppo di Studio sui Tumori Ossei; presidente del Gruppo "Osteosarcomi" della Organizzazione Europea per lo studio ed il trattamento del Cancro) e del dr. Colvin (chirurgo ortopedico della Royal Infirmary di Dundee).

Il 28 giugno 1989 la Commissione canonica nominata dal nuovo Arcivescovo di Catania, Mons. Bommarito, dà il proprio parere positivo alla dichiarazione di guarigione miracolosa, che viene ufficialmente annunciata il 6 luglio dello stesso anno.

Nel frattempo, una ulteriore radiografia di controllo eseguita il 6 maggio 1982, mostra una normalizzazione del quadro radiologico, eccettuata la persistenza di un importante ginocchio valgo, che negli anni successivi viene corretto parzialmente chirurgicamente.

### **La discussione sulla guarigione**

Il problema della guarigione di Delizia Cirolli va esaminato alla luce delle due diverse ipotesi diagnostiche: Sarcoma di Ewing e Metastasi di neuroblastoma.

Se la diagnosi fosse con assoluta certezza quella di Sarcoma di Ewing, non avrebbe senso fare alcuna discussione, giacché non è mai stata descritta alcuna regressione o guarigione spontanea di tale tumore; dunque il caso sarebbe decisamente straordinario ed al di fuori (fino ad oggi) dell'esperienza medica.

Occorre dunque discutere solo sulla seconda eventualità, e più precisamente su due suoi aspetti: la certezza della diagnosi e la possibilità di una guarigione spontanea.

Nel dossier di Lourdes si argomenta nel modo che segue. Che alcuni neuroblastomi, anche metastatizzati, possano entro certe condizioni guarire è noto. Ma questa guarigione avviene solo al di sotto di una età limite. Everson e Cole, nel 1966, hanno riportato una casistica di 176 casi di regressioni spontanee (non sempre ben documentate) di tumori, avvenute fra il 1900 ed il 1965. Fra questi erano inclusi ben 29 casi di neuroblastoma regrediti spontaneamente, e più precisamente: in 21 casi entro i sei mesi di età; in 4 casi fra 6 e 12 mesi; in 4 casi fra 12 e 24 mesi di età. Oltre questa età non si sono mai osservate regressioni spontanee. Riguardo al problema delle metastasi, e assodato il limite dei due anni di cui sopra, al di sotto di questa età la prognosi (anche con terapia) è estremamente grave nel caso di metastasi ossea, mentre una regressione (spontanea o dopo terapia) è possibile solo nel caso di metastasi ganglionari o cutanee. Nella casistica pubblicata da Rainero et. al. (1965), non è presente alcun caso di guarigione di metastasi ossea (neanche in soggetti trattati). Nella serie di 88 casi pubblicati da Richard et. al. (1964) sono incluse due guarigioni in bambini con metastasi ossea: ma uno era appena neonato, e l'altro di 17 mesi. La tesi di Rampert (1968) che riguarda 193 neuroblastomi osservati presso l'Istituto Roussy di Parigi fra il 1949 ed il 1965, evidenzia che 109 di questi bambini (il 58% del totale) avevano una metastasi ossea e prognosi molto grave; fra essi si ebbero 7 guarigioni o remissioni di lunga durata, ed in tre di questi in assenza di qualsiasi trattamento; l'età di questi bambini era di tre mesi (in tre casi), sei mesi, otto mesi, dieci mesi, dodici mesi.<sup>3</sup> In base a queste considerazioni, veniva del tutto esclusa la possibilità che nel caso di Delizia, anche ammessa l'ipotesi di una metastasi di neuroblastoma, potesse essersi verificata una regressione spontanea del tumore.

## **Il neuroblastoma**

Costituisce circa il 7% dei tumori maligni al di sotto dei 15 anni di età e circa un quarto di quelli diagnosticati nel primo anno di vita; è il terzo in ordine di frequenza, dopo le leucemie ed i tumori cerebrali,<sup>4</sup> ed il più frequente fra i tumori solidi extracerebrali. L'incidenza è stimata in circa 35 casi per milione al di sotto di un anno di età, e declina nelle età successive fino a 1 caso per milione fra i 10 ed i 14 anni.<sup>5</sup> La frequenza nell'adulto è stata stimata in 2 casi per milione.<sup>6</sup> Il rapporto maschi/femmine è di circa 5/4.<sup>7</sup>

Negli Stati Uniti rappresenta circa il 7.8% dei tumori infantili, con una incidenza compresa fra 8 e 9.5 casi per milione, ed ogni anno vengono diagnosticati circa 650 nuovi casi.<sup>8</sup>

Il 35% dei casi viene diagnosticato nel primo anno di vita, il 50% entro i primi due, l'85% prima di 8 anni; il 95% prima dei 10 anni; l'età media al momento della

---

<sup>3</sup> Non mi è stato possibile risalire a questi tre lavori citati, in quanto nel dossier da me consultato mancano i riferimenti bibliografici.

<sup>4</sup> Woods W.G. et al., 1996; Bernstein M.L. et al., 1992.

<sup>5</sup> Parker L. et al, 1992.

<sup>6</sup> Blijham G.H., 1982.

<sup>7</sup> Parker L. et al, 1992.

<sup>8</sup> Gurney J.G. et al, 1995 ; National Cancer Institute, <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>

diagnosi è di 22 mesi.<sup>9</sup> Il manifestarsi di neuroblastomi nell'adolescenza e nell'età adulta, per quanto occasionale, è tuttavia bene documentato.<sup>10</sup>

Nelle prime fasi, la diagnosi è spesso difficile, in quanto la sintomatologia può essere del tutto simile a quella di molte altre malattie.

La sintomatologia iniziale dipende dalla sede di origine, da quella delle metastasi e dall'eventuale produzione di prodotti ormonali metabolicamente attivi. Nel 40% dei casi il primo sintomo è la comparsa di dolore, dovuto al tumore primitivo o all'interessamento osseo o del midollo osseo.<sup>11</sup> Uno dei più frequenti sintomi di allarme è la presenza e la rapida crescita di una massa in sede addominale, per la presenza del tumore primitivo in sede surrenalica o di una metastasi epatica. Sintomi caratteristici sono: dimagrimento, ritardo di crescita, malessere generale, anoressia, affaticamento, dolori addominali, febbre, anemia, episodi ipertensivi, diarrea ricorrente, sindrome da malassorbimento.<sup>12</sup> A volte compare, anche come prima manifestazione, una sintomatologia neurologica (miocloni-opsocloni, atassia cerebrale, nistagmo),<sup>13</sup> talora causata dall'invasione del canale spinale.

Al momento della diagnosi circa il 20-25% dei pazienti ha una malattia localizzata; il 15% ha una estensione regionale del tumore; il 7% circa presenta una particolare forma del tumore, disseminato ma limitato a pelle, fegato e midollo osseo (cosiddetto neuroblastoma in stadio 4s). In più del 50% dei casi al momento della diagnosi è già presente una metastasi; ma nell'1% di questi soggetti non si riesce a dimostrare la sede del tumore primitivo.<sup>14</sup>

Nel 90% dei casi il tumore produce un eccesso di catecolamine, che causa sintomi vegetativi come sudorazioni, vampate, cefalea, tachicardia, ipertensione, diarrea (con ipokaliemia e disidratazione);<sup>15</sup> in rari casi la malattia si manifesta con una sintomatologia neurologica (opsocloni-miocloni, atassia).

Nel 75% dei casi la malattia si presenta con una sintomatologia legata alle metastasi.<sup>16</sup> Circa il 60% dei pazienti presenta al momento della diagnosi metastasi nell'osso corticale, nel midollo osseo, linfonodi e fegato.<sup>17</sup> Nei bambini al di sotto di un anno d'età le metastasi del neuroblastoma sono generalmente al fegato, midollo osseo, cute, polmoni. Nelle altre età sono invece frequenti le metastasi allo scheletro assiale, costole, collo e ossa lunghe prossimali.<sup>18</sup> Quando non è dimostrabile il tumore primitivo, va posta una diagnosi differenziale con l'osteomielite acuta, con un tumore osseo primitivo e con altri tumori secondari.

Il neuroblastoma si infiltra negli organi circostanti oppure metastatizza per via linfatica o ematica, raggiungendo i linfonodi regionali o anche quelli più lontani, le

---

<sup>9</sup> Castleberry R.P., 1997a; Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., et al., 2000.

<sup>10</sup> Kilton L.J. et al., 1976; Look A. T. et al., 1991.

<sup>11</sup> Matthay K.K., 1995.

<sup>12</sup> Dreyer Z.E., Fernbach D.J., 1999.

<sup>13</sup> Alexander F., 2000.

<sup>14</sup> Castleberry R.P., 1997a; Castleberry R.P., 1997b.

<sup>15</sup> Grier H.E., 2002.

<sup>16</sup> Abeloff M.D. et al., 2000; D'Alessandro D.M, et al., [www.vh.org/pediatric/provider/.../Case02.html](http://www.vh.org/pediatric/provider/.../Case02.html)

<sup>17</sup> Dubois S.G. et al., 1999.

<sup>18</sup> Pochedly C., 1976.

ossa (specie facciali, nicali e quelle lunghe degli arti), il fegato, la pelle e raramente il polmone ed il cervello.

Quando la massa cresce in sede retroperitoneale e si diffonde all'interno del canale spinale si possono manifestare paraplegia, sindrome della cauda equina, sindrome di Horner (con miosi, ptosi, anidrosi, pseudoenofalmo).<sup>19</sup> Un neuroblastoma toracico si può rompere causando emotorace. Una massa toracica può essere riscontrata casualmente in bambini che hanno problemi respiratori. Una massa cervicale può causare disfagia. Le metastasi ossee si manifestano con dolore che impedisce al bambino di camminare, oppure ingrossamento e senso di pesantezza localizzati. La sintomatologia può somigliare a quella dell'artrite reumatoide, del reumatismo articolare acuto, dell'osteomielite o della leucemia acuta. Quando il tumore si estende al midollo osseo può comparire anemia.

Nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età il neuroblastoma si può manifestare con una piccola massa primitiva ed una metastatizzazione notevole ma limitata a fegato, pelle e midollo osseo.

Attualmente la diagnosi si basa sulla storia clinica, sull'esame obiettivo e su test strumentali e di laboratorio. Fra questi sono inclusi: esami ematologici (emocromo; indici di funzionalità epatica e renale; dopamina); esame delle urine (acido omoalinico, HVA; acido vanilmandelico, VMA; dopamina); diagnostica per immagini (radiografie, Tomografia computerizzata e Risonanza magnetica; scintigrafia; ultrasuonografia); biopsie (aspirato midollare, tessuto osseo); puntura lombare; biopsia del tumore primitivo o delle metastasi

Un aumento del livello di HVA o VMA oltre 2.5 deviazioni standard dalla norma per l'età è fortemente indicativo per la presenza di un neuroblastoma. Il dosaggio di questi metaboliti è particolarmente utile anche per la ricerca di portatori occulti e per il monitoraggio delle recidive.

La Tomografia computerizzata e la Risonanza magnetica vengono utilizzate per la ricerca del tumore primitivo e delle metastasi. La scintigrafia è utile per ricercare le metastasi ossee. La biopsia (in particolare del midollo osseo) è utile per la conferma diagnostica e per la stadiazione della malattia.

Le indagini di tipo immunologico sono oggi fondamentali per la conferma diagnostica e per il giudizio prognostico.

Secondo i dati del National Cancer Institute, la sopravvivenza a 5 anni dei bambini con neuroblastoma, che era del 24% nel periodo 1960-1963 è aumentata al 55% nel periodo 1985-1994. Per quanto riguarda le diverse fasce di età, la percentuale è dello 83% per i bambini fino a 1 anno, del 55% fra 1 e 5 anni, del 40% oltre i 5 anni. I pazienti con neuroblastoma che si presenta con metastasi disseminate hanno una maggiore mortalità.

Nell'interpretare queste statistiche occorre però tenere conto che attualmente viene diagnosticato un sempre maggiore numero di bambini sotto 1-2 anni con forme di neuroblastoma a basso rischio e ad evoluzione benigna.<sup>20</sup>

---

<sup>19</sup> Alexander F., 2000.

<sup>20</sup> National Cancer Institute: SEER Pediatric Monograph: [www.seer.ims.nci.nih.gov](http://www.seer.ims.nci.nih.gov)

## Storia naturale

Il neuroblastoma è un tumore embrionario maligno, e si manifesta abitualmente come neoplasia delle ghiandole surrenali. Nel corso dello sviluppo embrionario, i simpatogoni, elementi cellulari pluripotenti, migrano lungo il nevrasse e si differenziano dando origine ai tessuti del sistema nervoso simpatico, ai gangli ed alle cellule cromaffini della midollare del surrene.

Esistono tre differenti tipi istologici di tumori neuroblastici: il neuroblastoma, il ganglioneuroblastoma ed il ganglioneuroma. Questi tre tipi riflettono un ampio spettro di maturazione, differenziazione e comportamento clinico. Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma sono le forme immature, abitualmente maligne, mentre il ganglioneuroma è la forma più differenziata, a carattere benigno.

Il neuroblastoma è scolasticamente incluso nel gruppo dei tumori infantili a cellule piccole, blu e rotonde ('small blue round cell'), assieme al sarcoma di Ewing, al linfoma non Hodgkin, ai tumori primitivi ectodermali ed ai sarcomi a cellule indifferenziate. In realtà, più che un singolo tipo di tumore, dovrebbe oramai essere considerato come una famiglia di tumori, con differente eziologia.<sup>21</sup>

Ciò spiega la multiforme localizzazione della sua sede primitiva: circa 40% nella midollare del surrene, 25% nei gangli parasimpatici, 15% nel torace, 5% nella pelvi, 3% in sede cervicale, 12% in altre sedi (come la fossa cerebrale posteriore e il bulbo olfattorio).<sup>22</sup> La sede del tumore primitivo è anche in relazione all'età di comparsa: nei bambini più piccoli torace e regione cervicale, in quelli più grandi l'addome.

Si ritiene che la trasformazione in cellule tumorali avvenga in seguito ad un difetto di maturazione degli elementi embrionari. Quando le cellule primitive restano totalmente indifferenziate si forma un neuroblastoma; quando lo sviluppo si arresta in fasi successive hanno origine i ganglioblastomi o i ganglioneuromi.

La patogenesi di questo tumore è stata intensamente indagata e si è giunti a molte importanti conclusioni. I neuroblastomi, che originano dalle cellule postgangliari, mostrano aspetti (spontanei o indotti, in laboratorio) che somigliano a quelli che si osservano nella normale differenziazione embrionaria.

Secondo alcuni ricercatori, la patogenesi del fenotipo maligno sarebbe causata da una insufficiente risposta dei recettori cellulari ai fattori che regolano la differenziazione cellulare, in particolare le neurotrofine, fra cui: il *nerve growth factor* (NGF) ed i suoi recettori (trkA e *low-affinity nerve growth factor receptor*, LNGFR), il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) ed i suoi recettori (trkB), la *neurotrophin-3* (NF-3) ed i suoi recettori (trkC).<sup>23</sup>

Nel 1963, Beckwith e Perrin hanno descritto la presenza di noduli neuroblastici microscopici ('neuroblastomi in situ') in bambini al di sotto di tre mesi, morti per cause accidentali.<sup>24</sup> Lesioni simili sono state descritte anche in molti feti,<sup>25</sup> e

---

<sup>21</sup> McConville C.M., Forsyth J., 2003.

<sup>22</sup> Grier H.E., 2002.

<sup>23</sup> Enfors P. et al., 1990; Hohn et al., 1990; Hempstead B.L., et al., 1991.

<sup>24</sup> Beckwith J., Perrin E., 1963.

<sup>25</sup> Ikeda Y. Et al., 1981.

sembrano rappresentare normali residui del surrene fetale. Non si sa ancora perché queste cellule possano ad un certo punto andare incontro ad una trasformazione in neuroblastoma con caratteristiche di malignità. Questa sembra essere una caratteristica dei primissimi anni di vita; ma poiché sono state ritrovate cellule ganglionari immature e formazioni a rosetta anche fino alla pubertà, è possibile che il tumore inizi a svilupparsi anche in ragazzi più grandi.<sup>26</sup>

In molti casi, le cellule cancerose possano spontaneamente regredire perdendo il loro carattere di malignità. Questo fenomeno, che occorre solitamente nei primi anni di vita, è oramai ampiamente documentato da osservazioni cliniche<sup>27</sup> e dagli ampi screening eseguiti in Giappone e nel Quebec.<sup>28</sup>

### **Genetica**

Il neuroblastoma è talora associato ad altre patologie che interessano lo sviluppo della cresta neurale, come la malattia di Hirschsprung e la Neurofibromatosi.

Gli studi epidemiologici non hanno finora fornito dati sicuri circa cause specifiche ed in particolare su fattori esogeni (in particolare ambientali).<sup>29</sup> Il 20% circa dei neuroblastomi sarebbe legato a mutazioni genetiche ereditarie cui se ne aggiungerebbero altre dopo la nascita. Il restante 80% dei casi deriverebbe da mutazioni avvenute esclusivamente dopo la nascita.<sup>30</sup> L'effetto di queste mutazioni sarebbe soprattutto quello di indurre una crescita cellulare incontrollata.<sup>31</sup>

Fra le numerose mutazioni genetiche associate a questo tumore appaiono particolarmente importanti e frequenti la delezione 1p36 e l'amplificazione 17q.<sup>32</sup> Si ritiene che entrambe siano il risultato di un sbilanciata traslocazione fra i due siti,<sup>33</sup> ma il loro preciso ruolo nella patogenesi non è stato chiarito. Più di recente l'attenzione si è focalizzata sul locus 16p12-13.

Il neuroblastoma dell'adulto ha in comune con il sarcoma di Ewing la caratteristica traslocazione t(11:22)(q24;q12).

Uno dei più importanti indicatori prognostici del neuroblastoma è l'oncogene N-Myc,<sup>34</sup> che è localizzato sul cromosoma 2; la sua amplificazione (presente nel 20-25% dei casi) sembra dipendere dalle alterazioni presenti nel cromosoma 1 ed è collegata alla crescita cellulare, alla progressione ed alla aggressività del tumore.

### **Istopatologia**

Il quadro isologico del tumore è molto variabile: dal neuroblastoma indifferenziato altamente maligno, al ganglioblastoma, al ganglioneuroma benigno; sono generalmente presenti cellule gangliari differenziate e neurofilamenti variamente

---

<sup>26</sup> Visfeldt J., 1963.

<sup>27</sup> Haase D. et al., 1988.

<sup>28</sup> Bessho F. et al, 1991; Woods W.G. et al., 1996.

<sup>29</sup> Olshan A.F., Bunin G.G., 2000.

<sup>30</sup> [www.lpch.org/DiseaseHealthInfo/HealthLibrary/oncology/nbt.html](http://www.lpch.org/DiseaseHealthInfo/HealthLibrary/oncology/nbt.html)

<sup>31</sup> Ampia rassegna su: Bown N., 2001.

<sup>32</sup> White P.S. et al., 2001; Grier HE., 2002.

<sup>33</sup> Alexander F., 2000.

<sup>34</sup> un'ampia descrizione di questo oncogene su: [jcp.bmjournals.com/cgi/content/full/54/12/897](http://jcp.bmjournals.com/cgi/content/full/54/12/897)

combinati ed in vario stadio di differenziazione. L'aspetto classico delle forme immature è quello di gruppi di neuroblasti separati da setti fibrovascolari. La presenza di necrosi e di calcificazioni è frequente e aiuta nella diagnosi differenziale. Le singole cellule sono piccole, piuttosto uniformi, rotonde, con densi nuclei ipercromatici rotondi, e poche mitosi. Nel 15-20% dei preparati istologici si osservano inoltre caratteristiche formazioni a rosetta (di Homer-Wright), ovvero cellule tumorali che circondano uno spazio centrale riempito da materiale fibrillare intercellulare che al microscopio elettronico appare costituito da prolungamenti neuritici eosinofili. Questi, del tutto patognomonici per il neuroblastoma, possono essere caratterizzati con metodi immunoistochimici.

I tumori più maturi (ganglioblastomi) mostrano nuclei vescicolari e più ampi, grandi nucleoli e abbondanza di materiale fibrillare. La presenza delle formazioni a rosetta e di setti fibrovascolari ben distinti suggerisce un processo di maturazione e rappresenta uno dei segni più precoci della differenziazione cellulare.

Nello stadio più maturo (ganglioneuroma) è generalmente presente una mescolanza di cellule ganglionari differenziate e di cellule indifferenziate;<sup>35</sup> vi sono anche fasci di neuriti e cellule di Schwann. La composizione istologica del tumore può variare ampiamente da zona a zona.<sup>36</sup>

L'esame istologico è fondamentale per la conferma del tumore. Ma la differenziazione fra i vari stadi evolutivi può essere estremamente difficile, per esempio quella fra neuroblastoma maturo e ganglioneuroblastoma.

Istologicamente, il neuroblastoma poco o nulla differenziato è il prototipo dei 'tumori a piccole cellule blu'; ma può essere confuso con il tumore di Wilms, il rhabdomyosarcoma, il linfoma e soprattutto con il sarcoma di Ewing.

Nei neuroblastomi parzialmente differenziati spesso è possibile osservare la formazione di una lamina basale, mai descritta nel sarcoma di Ewing.<sup>37</sup> Talora si evidenziano processi neuritici, assenti negli altri tumori di questo gruppo.<sup>38</sup>

Alla microscopia elettronica frequentemente si riscontrano granuli secretori citoplasmici, a disposizione prevalentemente periferica, contenenti catecolamine; ma granuli lisosomiali del tutto simili, anche se a disposizione più ubiquitaria, si riscontrano nel sarcoma di Ewing.<sup>39</sup> A volte è possibile riconoscere la presenza assolutamente tipica di cluster simil-epiteliali di cellule tumorali.<sup>40</sup>

In meno del 70% dei tumori di Ewing sono generalmente presenti importanti aggregati citoplasmatici di glicogeno, abbastanza specifici per questo tipo di tumore, ma nel 50% circa dei neuroblastomi ve ne è comunque una certa quantità citoplasmatica. Per tale motivo la positività al PAS, al microscopio elettronico, depone per il sarcoma di Ewing solo se particolarmente intensa.<sup>41</sup>

---

<sup>35</sup> Alexander F., 2000.

<sup>36</sup> <http://www.emedicine.com/ped/topic1570.htm>

<sup>37</sup> Triche T.J., Askin F.B., 1983.

<sup>38</sup> Triche T.J., Askin F.B., 1983.

<sup>39</sup> Triche T.J., Askin F.B., 1983.

<sup>40</sup> Triche T.J., Askin F.B., 1983.

<sup>41</sup> Triche T.J., Ross W.G., 1978; Yunis E.J et al., 1979.

Un carattere tipico dei neuroblastomi (ma anche dei medulloblastomi e dei retinoblastomi) è la presenza di neurofilamenti, ovvero di filamenti intermedi dei neuroni e dei loro processi cellulari.

La proteina S-100 è un antigene specifico dei neuroblastomi, riscontrato soprattutto nelle aree di differenziazione ganglioneuromatosa.

In diversi casi descritti in letteratura, vi era una evidente crescita neuronale con maturazione dei neuroblasti in cellule ganglionari.<sup>42</sup>

### **Diagnosi di laboratorio e strumentale**

Nel 1957, Mason ha descritto la presenza caratteristica di catecolamine nelle urine di un bambino con neuroblastoma, e ciò ha contribuito notevolmente alla conoscenza del tumore e della sua origine neurale.<sup>43</sup> In circa il 90% dei casi si ha infatti un aumento dell'escrezione urinaria (nelle 24 ore) dei prodotti metabolici delle catecolamine: acido omovalinico (HVA), acido vanililmandelico (VMA), dopamina. Quantità di VMA superiori a 25 µg/mg e di HVA superiori a 32 µg/mg sono considerati patologici. Un rapporto VMA/HVA maggiore di 1.5 migliora la prognosi.<sup>44</sup> Marker indicativi di cattiva prognosi sono gli elevati livelli di ferritina, latticodeidrogenasi ed enolasi specifica neuronale.<sup>45</sup>

Nel 5% circa dei casi si ha aumento della sola dopamina. I tumori a sede toracica e cervicale raramente producono catecolamine.

La biopsia ossea e l'aspirato midollare, possibilmente in più sedi, sono impiegati per valutare sul materiale fresco fattori tumorali come l'espressione del gene n-Myc e il contenuto in DNA (ploidia) delle cellule tumorali.

Negli ultimi due decenni sono state individuate nei soggetti con neuroblastoma molte anomalie cromosomiche, alcune delle quali hanno un certo valore prognostico. La più importante è la presenza dell'oncogene MYCN, espresso nel 25% circa dei nuovi casi di neuroblastoma a causa dell'amplificazione del braccio distale del cromosoma 2. La presenza di amplificazione dell'oncogene MYCN è correlata ad una più rapida progressione del tumore ed a una peggiore prognosi.<sup>46</sup>

La presenza di amplificazione dell'oncogene H-ras è invece correlata con gli stadi meno gravi della malattia.

La delezione del braccio corto del cromosoma 1, soprattutto nell'area 1p36, è l'anomalia cromosomica più frequente nel neuroblastoma ed è correlata ad una prognosi sfavorevole.

Altri marker tumorali possono avere un certo significato prognostico.<sup>47</sup>

Nelle radiografie standard i neuroblastomi presentano nel 50-60% dei casi calcificazioni fini ed irregolari in sede renale. Calcificazioni simili possono essere evidenziate in altre sedi tumorali. I neuroblastomi retroperitoneali causano

---

<sup>42</sup> Torres Gómez de Cádiz Silva, 1996.

<sup>43</sup> Mason G.H. et al., 1957.

<sup>44</sup> <http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/neuroblastoma.htm>

<sup>45</sup> <http://www.emedicine.com/ped/topic1570.htm>

<sup>46</sup> Look A.T. et al, 1991.

<sup>47</sup> Una breve rassegna su [www.emedicine.com/ped/topic1570.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1570.htm)

spostamento del rene. I neuroblastomi toracici ed addominali possono determinare uno spostamento delle linee paravertebrali e segni di erosione vertebrale.

L'invasione metastatica delle ossa (generalmente: cranio, vertebre, costole e soprattutto ossa lunghe degli arti),<sup>48</sup> può determinare demineralizzazione ossea, bande metafisarie, osteolisi focale, apposizioni periostee, diastasi delle suture del cranio.

La radiografia standard ha una sensibilità prossima al 100% nelle localizzazioni toraciche, ma solo del 38% nelle localizzazioni addominali.<sup>49</sup>

La tomografia computerizzata evidenzia con esattezza la sede e l'estensione del tumorale primitivo e delle metastasi, in particolare quelle al fegato. I neuroblastomi si presentano come masse di densità simile a quella dei tessuti circostanti, contenenti fini calcificazioni nel 79% circa dei casi, associate talora ad adenopatie regionali

La Risonanza magnetica nucleare è più affidabile nello studio delle metastasi ossee e svela la presenza di tumori intrarachidei,<sup>50</sup> ma non riesce ad identificare le fini calcificazioni tumorali.<sup>51</sup> Nelle sequenze pesate in T1, i neuroblastomi osteomidollari hanno un segnale superiore a quello del muscolo, ed in quelle in T2 un ipersegnale.<sup>52</sup> La somministrazione di gadolinio accentua il segnale del tumore.<sup>53</sup>

All'ecografia il neuroblastoma si mostra come massa solida ecogena, talora con all'interno piccole zone puntiformi iperecogene dovute alle calcificazioni, che sposta il rene senza deformarlo. In qualche caso è possibile riscontrare zone più o meno vaste di necrosi tumorale.<sup>54</sup>

L'ecografia, anche se di difficile interpretazione, può a volte essere utile nella identificazione della massa tumorale addominale.<sup>55</sup> Ma spesso si ottengono dei falsi negativi, per cui è doveroso associare una tecnica di indagine radiologica.

### **Diagnosi differenziale**

La diagnosi differenziale del neuroblastoma va fatta innanzitutto con gli altri tumori a cellule piccole, rotonde e blu (sarcoma di Ewing, rhabdomyosarcoma, linfoma di Burkitt, linfoma/leucemia linfoblastica acuta, tumore di Wilms, retinoblastoma, medulloblastoma).

La diagnosi differenziale fra neuroblastoma e tumore di Ewing può essere particolarmente difficile, in quanto entrambi possono esibire certi caratteri apparentemente caratteristici dell'altro tipo (nel caso del sarcoma di Ewing, per esempio, si possono avere: surrene come sede iniziale, foci di calcificazione, elevato titolo di enolasi specifica neuronale sierica, quadro istologico non

---

<sup>48</sup> [www.thedoctorsdoctor.com/diseases/neuroblastoma.htm](http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/neuroblastoma.htm)

<sup>49</sup> Stark D.D. et al., 1983.

<sup>50</sup> Dreyer Z.E., Fernbach DJ., 1999.

<sup>51</sup> Cohen M.D. et al., 1984.

<sup>52</sup> Berdon W.E. et al., 1992.

<sup>53</sup> Sofka C.M. et al., 1999.

<sup>54</sup> Berdon W.E. et al., 1992.

<sup>55</sup> Dreyer Z.E., Fernbach DJ., 1999.

univoco); in tali casi solo lo studio del profilo immunoistochimico può attualmente consentire una diagnosi di certezza.<sup>56</sup>

Al momento della diagnosi è importante definire, a fini prognostici, lo stadio clinico del tumore.<sup>57</sup>

La classificazione più usata è quella definita INNS (= International Neuroblastoma Staging System), che prevede cinque stadi.

Nello stadio I il tumore è ben delimitato e limitato alla sua sede di origine; in genere è possibile rimuoverlo completamente chirurgicamente e non è necessario alcun trattamento post-chirurgico. La sopravvivenza è nell'ordine del 90%.

Nello stadio IIA il tumore non è ben delimitato ma è limitato alla sua sede di origine. La sopravvivenza è nell'ordine del 90%.

Nello stadio IIB vi è un interessamento dei linfonodi regionali ipsilaterali. Il tumore sovente non può essere rimosso del tutto, o può invadere il midollo spinale. Spesso è necessario associare alla terapia chirurgica un trattamento chemioterapico. La combinazione di chemioterapia ed irradiazione può consentire una sopravvivenza del 75%.

Nello stadio III il tumore è generalmente di dimensioni maggiori. Ha oltrepassato la linea mediana; o vi sono metastasi linfonodali controlaterali; oppure è mediano con metastasi linfonodali bilaterali. Non può essere completamente asportato chirurgicamente, e spesso richiede più interventi successivi. Vi sono metastasi multiple regionali. L'indice di sopravvivenza è compreso fra il 40% e 70%. Nello stadio IV vi è disseminazione metastatica ai linfonodi, ossa, midollo osseo e altri organi. La probabilità di sopravvivenza è legata all'età. I pazienti con meno di un anno hanno una sopravvivenza del 40-50%, anche in presenza di metastasi; oltre i due anni la percentuale scende al 10%. Tutti i pazienti di più di dodici mesi a cui venga diagnosticato un neuroblastoma in sede distante vengono considerati in stadio IV.

Lo stadio IVs è invece una forma particolare di neuroblastoma, osservata solo nei primi mesi di vita, in cui è presente un tumore primitivo di stadio I associato a metastasi limitate a fegato, pelle e midollo osseo. Si tratta di un tumore altamente aggressivo, ma che può regredire totalmente ed in maniera assolutamente spontanea. Nel caso in cui vi sia un notevole interessamento del fegato, la chemioterapia facilita la regressione tumorale. La massa tumorale primitiva deve essere possibilmente rimossa al più presto o quando si è avuta una regressione delle metastasi.

Altri ricercatori hanno elaborato classificazioni basate sulle caratteristiche istopatologiche del tumore. La più nota è quella proposta dal gruppo di Shimada,<sup>58</sup> e poi semplificata da Joshi et al.<sup>59</sup>

In essa vengono presi in considerazione: il grado di differenziazione dei neuroblasti; la presenza o assenza di sviluppo stromale schwanniano; l'indice di

---

<sup>56</sup> Kato K. et al., 2001.

<sup>57</sup> Brodeur G.M. et al., 1980; Haase G.M., 1991.

<sup>58</sup> Shimada H. et al, 1984; Shimada H. et al., 1999.

<sup>59</sup> Joshi V. et al., 1992.

proliferazione cellulare (indice mitotico-carioretico, MKI); il pattern nodulare; l'età.

In un primo gruppo (istologicamente favorevole) vengono inclusi i pazienti: di qualunque età con tumore ricco di stroma senza pattern nodulare; sotto i 18 mesi, con tumore povero di stroma, MKI inferiore a 200/5000 e neuroblasti differenziati o indifferenziati; sotto i 60 mesi con tumore povero di stroma, MKI inferiore a 100/5000, cellule tumorali ben differenziate.

In un secondo gruppo (istologicamente sfavorevole) vengono invece inclusi i pazienti: di ogni età con tumore ricco di stroma e pattern nodulare; di ogni età, con tumore povero di stroma, neuroblasti indifferenziati o differenziati, MKI superiore a 200/5000; oltre i 18 mesi, con tumore povero di stroma, neuroblasti indifferenziati, MKI superiore a 100/5000; oltre 18 mesi, con tumore povero di stroma, neuroblasti differenziati, MKI di 100-200/5000; oltre 60 mesi, stroma povero, neuroblasti differenziati, MKI inferiore a 100/5000

### **Prognosi**

La prognosi del neuroblastoma dipende dall'estensione della malattia, dalla grandezza e localizzazione del tumore, dalla presenza di metastasi, dalla risposta alla terapia, dall'età, dallo stato di salute complessivo, dalla tolleranza ai trattamenti.

I fattori prognostici più importanti sono l'età, lo stadio clinico, la presenza di amplificazione n-Myc e di deplezione 1p.

La prognosi è migliore quanto minore è l'età, indipendentemente dallo stadio del tumore.<sup>60</sup>

Nell'adulto (in cui viene diagnosticato raramente) e nei bambini più grandi, il neuroblastoma ha solitamente una evoluzione sfavorevole, ma spesso una crescita più lenta che nel bambino,<sup>61</sup> e talora risponde molto bene alle terapie o regredisce spontaneamente.<sup>62</sup>

Lo 1-2% dei pazienti va comunque incontro a remissione spontanea o a maturazione del tumore.<sup>63</sup>

Un alto rapporto VMA/HVA è associato ad una migliore prognosi.<sup>64</sup>

L'amplificazione 1q21-25 è un possibile indicatore di evoluzione sfavorevole.<sup>65</sup> I bambini al sotto di un anno hanno la migliore prognosi, qualunque sia lo stadio clinico (ad esempio allo stadio II si ha una sopravvivenza del 95% in confronto allo 85% al di sopra di questa età).<sup>66</sup>

---

<sup>60</sup> Breslow N, McCann B., 1971.

<sup>61</sup> Hasegawa T. et al., 2001.

<sup>62</sup> Cancer 79: 2028, 1997.

<sup>63</sup> Shimada H. et al., 1984.

<sup>64</sup> Siegel S.E., Laug W.E., 1978.

<sup>65</sup> Hirai M., 1998.

<sup>66</sup> Alexander F., 2000.

### **Regressione spontanea del neuroblastoma**

Il neuroblastoma ha la caratteristica, assolutamente inusuale per un tumore, di regredire spontaneamente o di maturare trasformandosi in un ganglioneuroma benigno.<sup>67</sup>

Per remissione spontanea si intende una completa o parziale, temporanea o permanente, scomparsa di tutti o almeno di alcuni rilevanti parametri di una malattia diagnosticata come sicuramente maligna, senza che vi sia stato alcun trattamento medico o solo un trattamento considerato inadeguato a produrre tale risultato.<sup>68</sup>

Le prime osservazioni sarebbero quelle di Martius (1913), Freund (1913) e Dunn (1915), che avevano descritto casi in cui nel contesto di un 'simpaticoblastoma' erano state riscontrate aree con chiara presenza di cellule ganglionari, dunque più mature. Ma fu Quirin a descrivere nel 1921 il primo caso di regressione spontanea di un neuroblastoma a localizzazione cutanea.

Nel 1927, Cushing e Wolbach descrissero il primo caso di regressione di un neuroblastoma con maturazione a ganglioneuroma. Si trattava di un bambino in cui all'età di 2 anni era stato diagnosticato biotticamente un tumore paravertebrale che ad una diagnosi retrospettiva risultò essere inequivocabilmente un neuroblastoma; venne trattato semplicemente con la tossina di Coley ed ebbe un progressivo graduale miglioramento della sintomatologia iniziale. All'età di 12 anni, per il persistere di una importante sintomatologia neurologica, la massa tumorale fu rimossa e identificata istologicamente come ganglioneuroma. Non erano più visibili gli aspetti isologici del tumore embrionale. Lo stesso paziente venne riesaminato all'età di 48 anni con una nuova biopsia che mostrò la sola presenza di un tessuto connettivo fibroso cicatriziale.<sup>69</sup> Stupito da quanto aveva potuto osservare, Cushing commentò:

«si è forzati a concludere che l'insieme delle cellule di questo tumore hanno risposto all'influenza di fattori che governano la normale differenziazione del sistema nervoso».

Debre et al. nel 1938 e poi nel Brusa e Orlandi nel 1939 descrissero altri casi di neuroblastoma a localizzazione cutanea regrediti spontaneamente. Ober riferì nel 1940 di due casi personali, con maturazione da neuroblastoma a ganglioneuroma.

Farber, nel 1940, presentò una casistica 10 pazienti che, dopo avere praticato una biopsia, andarono incontro a differenziazione del tumore in ganglioneuroma benigno trattato poi con radioterapia, con sopravvivenza da 3 a 8 anni; egli ritenne che la regressione del tumore fosse dovuta a necrosi per emorragia intratumorale a causa di una vascolarizzazione inadeguata rispetto alla rapida crescita tumorale.

Wyatt nel 1941 riferì di alcuni casi di regressione spontanea nella propria serie di 40 pazienti.

Eden nel 1941 riportò il caso di un paziente che all'età di 5 anni aveva manifestato un tumore vertebrale che venne interpretato come un sarcoma e del quale non fu

---

<sup>67</sup> McLaughlin J.E., Urich H., 1977; Evans A.E. et al., 1987; Hicks M.J., Mackay B., 1995.

<sup>68</sup> H. Kappauf H., et al, 1997.

<sup>69</sup> Fox et al., 1959.

eseguito inizialmente l'esame istologico. Questo paziente non praticò alcuna terapia fino all'età di 23 anni, allorchè venne operato per la comparsa di nuovi sintomi. Purtroppo morì nel decorso postoperatorio. All'esame autoptico venne riscontrata la presenza di un ganglioneuroma paravertebrale esteso fino alla dura. Nonostante la mancanza di un esame istologico iniziale, questo caso fu interpretato come simile a quello descritto da Cushing nel 1927.

Snyder segnalò nel 1951 che si conoscevano 37 pazienti sopravvissuti ad un neuroblastoma.<sup>70</sup>

Stewart (1952) e poi Uhlmann e Von Essen (1955) ipotizzarono che alcuni casi da loro seguiti per 13 e 19 anni fossero esempi di maturazione del neuroblastoma originario.

Wittenborg, nel 1955, riportò una serie di 73 pazienti (inclusi quelli di Farber), 22 dei quali, sottoposti a terapia radiante, sopravvivevano da oltre tre anni; ma due di essi sembravano essere guariti spontaneamente.

Phillips, nel 1955, esaminando una rassegna di oltre 600 casi di neuroblastoma presenti nella letteratura concluse che il neuroblastoma può essere tenuto sotto controllo una volta superato lo stato di malignità acuta, vista la sua naturale tendenza alla remissione spontanea.

Koop et al., (1955) riferirono che solo 4 dei loro 15 pazienti sopravvissuti a lungo al neuroblastoma avevano ricevuto una terapia radiante, dimostrando dunque la capacità del tumore di mutare spontaneamente dalla forma maligna a una benigna.

Nel 1956, Kissane ed Ackerman descrissero il caso di una bambina di due anni con un ganglioblastoma trattato con irradiazione. La bambina morì all'età di sei anni per altra malattia; all'autopsia fu riscontrata la presenza di varie masse tumorali nel polmone, pleura e mediastino, identificate come ganglioneuroma; ma non vi era alcun residuo del tipo istologico iniziale.

Nel 1959, Fox et al. riportarono il caso di un bambino nel quale all'età di quattro mesi erano comparsi dei noduli sottocutanei che all'età di sette mesi vennero definiti istologicamente come neuroblastoma. Fu trattato con tossina di Coley e radioterapia. All'età di 19 anni venne fatta una nuova biopsia su una massa cutanea che si rivelò un ganglioneuroma con evidenti segni cicatriziali legati alla precedente irradiazione. Venne inoltre asportata una massa retroperitoneale che mostrò essere un ganglioneuroblastoma.

Visfeldt pubblicò nel 1963 il caso di un paziente che all'età di 6 mesi aveva avuto diagnosticato un neuroblastoma addominale e che venne irradiato.<sup>71</sup> All'età di 21 anni egli morì per un'ulcera duodenale perforata. All'esame autoptico si evidenziò la presenza di vari ganglioneuromi in sede retroperitoneale, cervicale, linfonodale e su di una vertebra toracica. Lo stesso caso venne poi descritto e confermato da Rosendal<sup>72</sup> e da Hansen<sup>73</sup>.

---

<sup>70</sup> Citato da Popp, 1955.

<sup>71</sup> Visfeldt J., 1963.

<sup>72</sup> Rosendal T., 1942.

<sup>73</sup> Hansen P.B., 1953.

Beckwith e Perrin, nel 1963, riportarono come piuttosto frequente la regressione dei clusters microscopici (neuroblastomi in situ), stimando che la regressione tumorale avvenga circa 40 volte più frequentemente rispetto al numero di neuroblastomi che si manifestano clinicamente.

Haber e Bennington, nel 1963, hanno descritto il caso di un bambino con neuroblastoma maturato a ganglioneuroblastoma; ma la prima diagnosi istologica apparve controversa per una mescolanza di pattern istologici propri delle due forme tumorali.

Everson and Cole (1966) descrissero come rara la trasformazione benigna del neuroblastoma nei bambini al di sopra dei sei mesi, dando come limite di guarigione spontanea l'età di due anni.

Nel 1967 fu dimostrata istologicamente la maturazione da ganglioneuroblastoma a ganglioneuroma durante un periodo di 7 anni, in un bambino in cui la diagnosi era stata fatta a 10 mesi.<sup>74</sup>

Agli inizi degli anni '70 è dunque già ampiamente nota la rara (ma non insolita) tendenza dei neuroblastomi, di qualunque stadio, a maturare in ganglioneuroma oppure ad andare in involuzione.<sup>75</sup>

Fra gli studi pubblicati negli anni successivi va segnalato, per le sue implicazioni teoriche, quello di Ben Moualli et al. (2001), che hanno descritto il caso di una bambina con diagnosi istologica di neuroblastoma fatta all'età di 14 mesi e sottoposta a resezione parziale della massa tumorale e radioterapia. Un riesame all'età di tre anni mostrava una massa tumorale residua sostanzialmente immodificata ed istologicamente un ganglioneuroblastoma parzialmente differenziato; all'età di 20 anni lo stato clinico era normale.

Con l'affinamento delle tecniche diagnostiche, le segnalazioni di regressioni spontanee di neuroblastomi sono divenute sempre più frequenti, e se ne trova ampio riscontro in letteratura. Si tratta in molti casi di masse diagnosticate in età fetale e spesso regredite già prima della nascita.<sup>76</sup>

Nella letteratura più recente colpisce il notevole numero di neuroblastomi identificati durante larghi programmi di screening in Giappone e nel Quebec.<sup>77</sup> L'incidenza dei casi riscontrati, significativamente superiore alle casistiche note sulla prevalenza ed incidenza della malattia, ha confermato l'ipotesi che una notevole quantità di tali tumori in effetti regredisca spontaneamente nei primi mesi di vita, o comunque nei primi due anni.

Nel 1991, Matsumara et al. hanno riportato il caso di un neuroblastoma (in stadio I) diagnosticato all'età di 8 mesi durante un programma di screening e che era costituito da una massa surrenale di circa 4 cm di diametro.<sup>78</sup> Non si attuò alcuna terapia e il caso fu seguito con continui controlli delle catecolamine e di alcuni

---

<sup>74</sup> Dyke P.C., Mulkey D.A., 1967.

<sup>75</sup> Si veda: Griffin M.E., Bolande R.P., 1969; Evans A.E. et al, 1976a; Uchino et al., 1978; Stokes S.H., 1984; Rangecroft L. et al, 1978; Fox et al., 1959; Visfeldt J., 1963; D'Angio G.J. et al., 1971; Haas D. et al., 1988.

<sup>76</sup> Holgersen L.O et al, 1996; Daneman A. Et al., 1997.

<sup>77</sup> Bessho F. et al., 1991; Woods W.G. et al., 1996.

<sup>78</sup> Matsumara M. e coll, 1991.

indici tumorali. Nei successivi 12 mesi i livelli patologici di tali indicatori si abbassarono progressivamente fino a normalizzarsi, mentre la massa tumorale decrebbe fino a divenire circa un decimo di quella originaria. A questo punto venne eseguita una resezione del tumore e l'indagine istologica dimostrò la presenza di un ganglioneuroblastoma ben differenziato e marcatamente calcificato, con positività alla S-100 e senza amplificazione dell'oncogene n-Myc. Tale osservazione costituisce di fatto il primo caso di un neuroblastoma del quale sia stata osservata tutta la storia naturale fino alla guarigione, con maturazione completa del tipo istologico, in assenza di qualunque terapia.

La maturazione del neuroblastoma non sembra dipendere dalla radioterapia, che non venne infatti praticata nel caso di Cushing e che potrebbe essere stata ininfluenza negli altri. Secondo l'ipotesi di Dyke e Mulkey (1967) le cellule tumorali sono capaci di rispondere alle normali influenze che regolano la differenziazione cellulare. La metastatizzazione avverrebbe durante la fase attiva dello sviluppo del neuroblastoma, mentre la successiva maturazione a ganglioneuroma avverrebbe a livello delle singole metastasi, che in questo modo diverrebbero quiescenti. A maturazione avvenuta, le masse tumorali potrebbero crescere ancora e divenire clinicamente manifeste. In alternativa a questo si dovrebbe invece pensare alla ipotesi, assai improbabile, dello sviluppo di un ganglioneuroblastoma nascosto che produca ancora metastasi.

Goldstein e Pinkel hanno dimostrato nel 1958 la trasformazione di cellule neuroblastomatose in coltura in cellule ganglionari mature. Negli studi in vitro uno dei più potenti induttori di questa trasformazione è risultato l'acido retinoico.<sup>79</sup>

È stato ipotizzato che nel caso dei neuroblastomi di stadio 4s (ovvero quelli più facilmente soggetti a regressione spontanea) la disseminazione del tumore non sia rappresentativa di una metastatizzazione, bensì di uno sviluppo del tumore direttamente in sedi multiple.<sup>80</sup> Tale comportamento potrebbe essere spiegato dal fatto che durante lo sviluppo embrionale le cellule della cresta neurale possono migrare praticamente in ogni area del corpo (incluso lo scheletro ed i tessuti connettivi) e avere lì in seguito uno sviluppo di tipo tumorale. In pratica, è come se si sviluppassero contemporaneamente molti neuroblastomi di stadio I o II, e questi, come tali, avessero poi tutti una regressione spontanea con le stesse caratteristiche di quella osservata talvolta nel caso di neuroblastomi di stadio I e II.<sup>81</sup> Ciò potrebbe spiegare il paradosso per cui questi soggetti con una maggiore diffusione tumorale hanno invece in genere una migliore prognosi. Va segnalato comunque che questi soggetti non hanno interessamento scheletrico e sono sempre di età inferiore a 2 anni.

Che si accetti o no questa idea, in molti casi di neuroblastoma in stadio IVs non è possibile evidenziare la sede primitiva del tumore.<sup>82</sup>

---

<sup>79</sup> Reynolds C.P. et al., 2003.

<sup>80</sup> D'Angio G.J. et al., 1971.

<sup>81</sup> Evans A.E et al., 1980.

<sup>82</sup> Evans A.E et al., 1980.

Si è ritenuto che l'abilità a maturare possa essere legata alla mancanza di amplificazione N-myc. L'acido retinoico, in quanto fa decrescere la amplificazione N-myc, favorisce la maturazione e differenziazione cellulare del neuroblastoma.<sup>83</sup>

Burdman e Goldstein (1964) hanno riscontrato in bambini con neuroblastoma un aumentato livello sierico di fattori di crescita neuronale ed hanno pensato che la maturazione del neuroblastoma possa avvenire a causa di una sopravvenuta autoimmunizzazione a questi fattori, che probabilmente sono richiesti invece per la crescita tumorale del neuroblastoma. In qualche caso, a loro avviso, la terapia radiante potrebbe avere favorito la differenziazione cellulare a causa della distruzione di cloni cellulari produttori i fattori di crescita neuronale.

In un recente studio,<sup>84</sup> è stata descritta l'inusuale differenziazione di un neuroblastoma in tessuto a cellule cromaffini, in un soggetto che era stato sottoposto a chemioterapia e radioterapia. In questo caso il tumore primitivo retroperitoneale era estensivamente necrotico, vi erano metastasi ovariche caratterizzate da tessuto scarsamente differenziato, ma erano presenti metastasi polmonari con aspetto istologico di feocromocitoma/paraganglioma confermato con l'immunoistochimica. Il che conferma la estrema varietà evolutiva del tipo istologico originario.

Iwanaka et al. (2001) hanno condotto uno studio su bambini trovati affetti da neuroblastoma, individuati mediante uno screening di massa realizzato all'età di sei mesi e seguiti fino all'età di due anni. In questo gruppo di pazienti si è riscontrata istologicamente la presenza di cellule ganglionari (attestanti il procedere di una maturazione da neuroblastoma a ganglioneuroblastoma) nel 36% dei soggetti di età inferiore a 1 anno e nel 100% di soggetti fra 1 e 4 anni. All'età di due anni tutti i soggetti mostrano valori normali di VMA e HVA urinari; i quadri istologici evidenziano una avvenuta maturazione cellulare e l'inizio della trasformazione in ganglioneuroma. Su queste basi, i ricercatori ritengono che l'usuale processo di maturazione da neuroblastoma a ganglioneuroma richieda all'incirca un periodo di 24 mesi.

Secondo Ijiri et al. (2000), nei preparati istologici di neuroblastomi, in pazienti al di sotto dei diciotto mesi di età, è molto frequente osservare aree a bassa o ridotta cellularità. Questo aspetto istologico è presente nell' 89% dei soggetti al di sotto dei 18 mesi, individuati durante screening e nel 79% dei soggetti della stessa età con neuroblastoma diagnosticato clinicamente e ad esito favorevole; sarebbe invece raro nei soggetti di maggiore età e con esito infausto. Secondo questi autori, la presenza di cluster cellulari di questo tipo è la prova di un processo degenerativo in corso, ed un importante indicatore prognostico.

In un caso pubblicato da Triche e Ross nel 1978, nel neuroblastoma primitivo erano presenti vari gradi di maturazione a ganglioneuroblastoma, che mancavano del tutto nella metastasi ossea.

---

<sup>83</sup> Thiele C.J. et al, 1985.

<sup>84</sup> Miyauchi J. Et al., 2004.

### **Regressione spontanea e ricerca scientifica**

Fra tutti i tumori dell'infanzia, il neuroblastoma è quello passibile della più ampia varietà di possibili sviluppi e con la meno prevedibile evoluzione, sia nella sua storia naturale che in seguito al trattamento. La sua regressione è più frequente rispetto a quella di qualunque altro tipo di tumore.

I programmi di screening e la stessa chemioterapia pur modificando le statistiche di sopravvivenza e di guarigione, non hanno inciso in modo così evidente come in altri tipi di tumore.

A fronte di questo, la ricerca scientifica ha da lungo tempo ritenuto di potere giungere a comprendere come e perché una guarigione che apparentemente verrebbe da imputare al puro 'caso' sia in effetti il risultato di una serie di eventi spiegabili biologicamente.

La regressione 'programmata', fino alla morte cellulare, è una normale caratteristica del tessuto surrenalico. Alla dodicesima settimana di vita embrionale, infatti, il surrene ha la stessa grandezza del rene, ma la sua massa relativa si riduce nel corso della vita fetale ed anche durante l'infanzia, per motivi che non sono del tutto chiari.

Un fenomeno analogo avviene anche in quelle cellule che sono diventate cancerose; ma con frequenza diversa a seconda dell'età del malato e dello stadio del tumore.

Negli ultimi anni la regressione spontanea dei neuroblastomi è stata segnalata con sempre maggiore frequenza; in particolare, per quelli in stadio 4s in bambini di età inferiore a 12 mesi, è considerata addirittura piuttosto frequente.<sup>85</sup> Per cui la ricerca sulle possibili terapie per il neuroblastoma insiste sempre più nel tentativo di identificare quali sono le condizioni, gli elementi ed i meccanismi attraverso i quali si realizza questa eventualità, riscontrata anche in soggetti con tumori piuttosto estesi, molto aggressivi e metastatici.<sup>86</sup>

Neuroblastomi regrediti vengono spesso riscontrati durante autopsie di routine: occasionalmente nell'adulto e in circa un caso ogni 250 autopsie in bambini sotto i tre mesi.<sup>87</sup> Clinicamente, la regressione è stata descritta innanzitutto nei primi dodici mesi e comunque generalmente entro i due anni di vita.

Si è giunti a questa conclusione analizzando i risultati di screening (su ampie popolazioni nel Regno Unito, Giappone, Germania, Francia, Austria, Nord America, Australia) che hanno dimostrato una incidenza dei neuroblastomi, all'età di sei mesi, notevolmente superiore a quella riportata nelle casistiche cliniche.<sup>88</sup>

L'esempio più eclatante è quello di uno screening attuato a Sapporo su bambini di sei mesi, che ha portato l'incidenza totale del neuroblastoma nel gruppo di età da 0 a 5 anni da 1:8400 a 1:3515.<sup>89</sup>

---

<sup>85</sup> Ambros P.F., Brodeur G.M., 2000.

<sup>86</sup> Cole W.H., 1976.

<sup>87</sup> Beckwith J.B., Perrin E.V., 1963.

<sup>88</sup> Matthay K.K., 1997; Shimada H. et al., 1999; Yamamoto K. Et al., 1998; Yoneda et al., 2001; Nishihira H. et al., 2000.

<sup>89</sup> Craft A.W., Parker L., 1992; Huddart S.N. et al. , 1993.

In uno screening condotto in Quebec, l'incidenza nei primi cinque anni è risultata 2,17 volte superiore a quella riscontrata clinicamente, nello stesso periodo, nell'Ontario.<sup>90</sup>

Complessivamente, i programmi di screenig del neuroblastoma durante i primi sei mesi hanno dimostrato che a questa età l'incidenza di questo tumore è tre volte maggiore di quella riscontrata negli studi clinici; ma ciò non ha diminuito l'incidenza di nuovi casi diagnosticati in età superiori.<sup>91</sup>

Si è così potuto stabilire che l'eccesso di casi diagnosticati con programmi di screening riguarda tumori che sarebbero in seguito regrediti spontaneamente; evidenza questa che ha portato a discutere sulle conseguenze pratiche degli stessi screening, che spingerebbero ad effettuare in molti pazienti inutili trattamenti.<sup>92</sup>

Fin dal 1971 la regressione è stata considerata una evoluzione caratteristica e frequente per (e solo per) i neuroblastomi di stadio 4s nel corso del primo anno di vita.<sup>93</sup> Ma successivamente si è attribuita significativa incidenza di regressioni spontanee anche a neuroblastomi in stadio I e II. Come nel caso di uno studio retrospettivo effettuato in Danimarca, relativamente al periodo 1943-1980, che ha documentato un percentuale complessiva di regressioni accertate (inclusi i casi in stadio I e II) di circa il 2% dei casi, ma in realtà probabilmente molto più alta.<sup>94</sup>

Attualmente si ritiene che il fenomeno della regressione occorra in maniera significativa anche al di là del primo anno.<sup>95</sup> E negli studi più recenti è stato confermato un certo numero di casi in stadio I, II e III totalmente regrediti senza alcun trattamento citotossico.<sup>96</sup>

L'inusuale frequenza di queste regresioni spontanee ha portato a ipotizzare la presenza di un naturale meccanismo di sviluppo che agisce entro una finestra temporale specifica all'interno della quale il neuroblastoma può sia svilupparsi che regredire.<sup>97</sup> Gli studi disponibili, dimostrano che durante lo sviluppo fetale, sin dalla 14a-18a settimana di gestazione,<sup>98</sup> si costituiscono gruppi di cellule neuroblastiche, classificabili come 'neuroblasti in situ', che poi gradualmente vanno incontro ad involuzione e scomparsa nel periodo postnatale, principalmente nei primi sei mesi di vita e generalmente entro i dodici. Una conferma a questa ipotesi è stata data dal riscontro di neuroblastomi nelle autopsie di bambini del tutto asintomatici e deceduti per altre cause.<sup>99</sup> Strumentalmente, è possibile dimostrare la presenza di questi 'neuroblastomi in situ' già alla 26a settimana di

---

<sup>90</sup> Tuchman M. et al., 1990.

<sup>91</sup> Sawada T., 1992; Woods W.G. et al., 1996; Chauvin F. et al., 1997; Huddart S.N. et al., 1993.

<sup>92</sup> Treuner J., Schilling F.H., 1995; Yamamoto K. Et al., 2002; Schilling F. et al. 2002; Woods W. et al., 2002.

<sup>93</sup> D'Angio G.J. et al., 1971.

<sup>94</sup> Carlsen N.L., 1990.

<sup>95</sup> Tuchman M. et al., 1990; Berthold F. et al., 1991; Craft A.W., Parker L., 1996; Kerbl R. et al., 1997.

<sup>96</sup> Hutter J.J. et al., 1994; Kushner B.H. et al., 1996; Berthold F., 1997.

<sup>97</sup> Turkel S.B., Itabashi H.H., 1974; Beckwith J.B., Perrin E.V., 1963.

<sup>98</sup> Jennings R.W. et al., 1993.

<sup>99</sup> Hasegawa R. et al., 1982.

gestazione.<sup>100</sup> Secondo qualche autore, l'abbondante riscontro di questi 'neuroblastomi in situ' pone uno stimolante interrogativo: è possibile che tali formazioni giochino un ruolo in qualche processo fisiologico e che la loro successiva involuzione e scomparsa sia espressione di un processo di 'morte cellulare programata'?<sup>101</sup> Tale processo potrebbe ordinariamente avvenire per le popolazioni cellulari in eccesso.<sup>102</sup> In definitiva, a livello di ipotesi, gli stessi meccanismi che regolano le variazioni di volume e di distribuzione fra i vari tessuti di questi tipi cellulari potrebbero essere successivamente responsabili sia della regressione dei noduli neuroblastici che della regressione dei neuroblasti in stadio 4s.

Berthold et al. (1991) hanno proposto una spiegazione del diverso comportamento dei neuroblastomi di stadio 4s rispetto alle altre forme, ipotizzando che il realtà il neuroblastoma sia un tumore costituito da due componenti: un residuo embrionario, che da luogo alle forme caratteristiche dello stadio 4s e che tende a regredire spontaneamente, ed il tumore maligno vero e proprio.

Secondo alcuni, la presenza di processi di apoptosi è strettamente legata alla regressione tumorale.<sup>103</sup> Ma vi sono dati di letteratura contrastanti, riguardo questa ipotesi. Per esempio, la presenza di fenomeni di apoptosi, connessi alla morte cellulare, è notevole nelle cellule neuroblastomatose, ma tanto nelle forme iniziali che in quelle in remissione; ed inoltre la si riscontra in tutte le sedi del tumore (sia primitive che metastatiche), ed in tutti gli stadi; ma non nello stadio IVs, che è proprio quello a migliore prognosi, il che pone importanti interrogativi sul suo significato.<sup>104</sup>

In questo senso è stata saggiata la possibilità che alcuni fattori biologici giochino un preciso ruolo in questo processo: norepinefrina, insulin growth factor I e II (IGF-I, IGF-2), nerve growth factor (NGF), glucocorticoidi, gangliosidi, ormone adrenocorticotropo (ACTH). Secondo Tucker (2002), l'ACTH svolge un ruolo centrale, come sembra dimostrato in almeno un caso descritto in letteratura, in cui un soggetto affetto da neuroblastoma ebbe una remissione apparentemente spontanea dopo un trattamento con steroidi per dolori ossei.

Dal punto di vista genetico, la ricerca sembra oramai fornire dati probanti su alcune caratteristiche associate alla regressione/maturazione dei neuroblastomi: la regressione avviene generalmente in pazienti con triploidia dei cromosomi, perdita della amplificazione n-Myc e del cromosoma 1p, perdita di espressione della telomerasi,<sup>105</sup> aumentata espressione di H-RAS,<sup>106</sup> espressione del recettore delle neurotrofine TrkA. Studi più recenti hanno precisato il ruolo della caspasi 8, un elemento genetico che regola l'attività vitale delle cellule favorendone l'apoptosi e che può essere attivato da altre molecole (come citochine e farmaci antineoplastici)

---

<sup>100</sup> Ikeda Y. et al, 1981.

<sup>101</sup> Tucker G.R., 2002.

<sup>102</sup> Deshmukh M., Johnson E.M., 1997.

<sup>103</sup> Iwata M. et al., 1995.

<sup>104</sup> Tonini G.P. et al., 1997.

<sup>105</sup> Hiyama E. et al, 1995; Hiyama E., Reynolds C.P., 2000.

<sup>106</sup> Kitanaka C. et al, 2002.

con attività pro-apoptica,<sup>107</sup> che opera nelle cellule neuroblastomate, bloccandone la metastatizzazione; l'alterazione o la carenza di caspasi 8 determina in oltre il 70% dei casi una maggiore invasività e malignità del tumore.<sup>108</sup>

Esistono infine in letteratura molte evidenze che legano la regressione tumorale in genere a fattori quali infezioni,<sup>109</sup> stato gravidico<sup>110</sup> e post-partum,<sup>111</sup> eventi questi che modificano significativamente gli equilibri ormonali dell'organismo. Uno di questi casi descritti è proprio quello di un neuroblastoma andato in remissione in gravidanza.<sup>112</sup>

L'idea generale è che le cellule tumorali neuroblastomate esprimano un avvenuto arresto di sviluppo e differenziazione dei tipi cellulari embrionali;<sup>113</sup> il tumore si potrebbe manifestare in un secondo tempo in quanto, pur in presenza di tale arresto, le cellule mantengono le loro capacità moltiplicative;<sup>114</sup> tuttavia sono oramai ampiamente note le capacità di sdifferenziazione e ridifferenziazione delle cellule cromoaffini,<sup>115</sup> che potrebbero spiegare perchè i neuroblastomi si sviluppano talora anche in bambini oltre i cinque anni di età.<sup>116</sup>

### **Regressione spontanea dei tumori in genere**

Si parla di regressione spontanea, secondo Everson e Cole (1966), quando un tumore maligno va incontro ad involuzione parziale o completa senza una specifica terapia; oppure, secondo una definizione più recente, quando il tumore sparisce parzialmente o completamente senza un trattamento adeguato o sufficiente.<sup>117</sup> Già nel 1901, Osler, riportava il caso di due carcinomi mammari guariti in tal modo. La prima importante rassegna pubblicata è quella su 176 casi (personali o rinvenuti nella letteratura medica comparsa fra il 1900 ed il 1964), con documentazione clinica soddisfacente, raccolta da Everson e Cole nel 1966.

A questo lavoro ne sono seguiti altri che hanno ampliato considerevolmente la casistica: ben 3000 casi nella rassegna di Kent et al. del 1989; 489 in quella di Challis e Stam del 1990, 1051 in quella di O'Reagan e Hirshberg del 1993.

La frequenza di tali regressioni era stimata, in base ai dati di letteratura disponibili fino al 1981, nell'ordine di circa un caso su 60-100.000.<sup>118</sup>

Il dato più significativo è che la metà circa dei casi di regressione spontanea riguarda tre soli tipi istologici: il carcinoma renale, il neuroblastoma ed il melanoma maligno.<sup>119</sup>

---

<sup>107</sup> Casciano I. et al., 2004.

<sup>108</sup> Stupack D.G. et al., 2006.

<sup>109</sup> Niakan B., 1998.

<sup>110</sup> Comtois R. et al., 1987.

<sup>111</sup> Luosto R. et al, 1974; Ikeda H., Okudaira Y., 1987.

<sup>112</sup> Chaudhury A., 1971.

<sup>113</sup> Copper M.J. et al., 1992.

<sup>114</sup> Combs S.E et al., 2000; Bohn M.C., 1987.

<sup>115</sup> Doupe A.J et al., 1985.

<sup>116</sup> Kaye J.A., 1986.

<sup>117</sup> Markowska J., Markowska A., 1998.

<sup>118</sup> Cole W.H., 1976b; Cole W.H., 1981.

Fra i dati di letteratura è possibile comunque trovare descrizioni di occasionali remissioni spontanee per un largo spettro di tumori: feocromocitoma,<sup>120</sup> carcinoma del colon,<sup>121</sup> leucemia promielocitica,<sup>122</sup> leucemia dell'adulto a cellule T,<sup>123</sup> linfoma di Hodgkin,<sup>124</sup> carcinoma dell'endometrio,<sup>125</sup> carcinoma del testicolo,<sup>126</sup> tumore ipofisario,<sup>127</sup> prolattinoma,<sup>128</sup> carcinoide bronchiale,<sup>129</sup> linfoma maligno dello stomaco,<sup>130</sup> cancro polmonare differenziato a grandi cellule metastatizzato,<sup>131</sup> adenoma bronchiogenico metastatizzato,<sup>132</sup> adenocarcinoma polmonare poco differenziato,<sup>133</sup> sarcoma a cellule reticolari,<sup>134</sup> carcinoma renale,<sup>135</sup> carcinoma epato-cellulare,<sup>136</sup> carcinoma epatocellulare con metastasi multiple polmonari,<sup>137</sup> carcinoma epatocellulare con metastasi ossee,<sup>138</sup> cancro vescicale,<sup>139</sup> cancro mammario,<sup>140</sup> leiomiomasarcoma dell'esofago metastatizzato,<sup>141</sup> astrocitoma fibrillare diffuso pontino.<sup>142</sup> In tutti questi casi, la regressione spontanea è attualmente ritenuta un evento fortuito, legato a fattori non conosciuti, che hanno agito nel singolo specifico caso.

Per alcuni tipi di tumore, come il carcinoma mammario, già da tempo esistono ampie casistiche di insolita regressione spontanea, ed alcuni autori ne hanno potuto osservare molti casi personalmente (vedi ad esempio i 12 casi osservati da Lewison nel corso di 25 anni.<sup>143</sup>

Per quattro tipi di tumore (neuroblastoma, coriocarcinoma, carcinoma renale, melanoma maligno) la regressione non è invece considerata fortuita, ma quasi sicuramente connessa a specifici meccanismi biologici; rappresenterebbe dunque

---

<sup>119</sup> Cole W.H., 1976b; Cole W.H., 1981.

<sup>120</sup> Huston N., 1988.

<sup>121</sup> Serpick A.A., 1976.

<sup>122</sup> Enck R.E., 1985.

<sup>123</sup> Murakawa M. et al., 1990.

<sup>124</sup> Mangel J., 2003.

<sup>125</sup> Beller U. et al., 1984.

<sup>126</sup> Mueh J.R. et al., 1980 .

<sup>127</sup> Ikeda H., Okudaira Y., 1987.

<sup>128</sup> Comtois R. et al., 1987.

<sup>129</sup> Luosto R. et al., 1974.

<sup>130</sup> Ogawa D. et al., 1998.

<sup>131</sup> Kappauf H. et al, 1997.

<sup>132</sup> Kappauf H. et al., 1997.

<sup>133</sup> Cafferata M.A. et al., 2004.

<sup>134</sup> Campbell A. et al., 1991.

<sup>135</sup> Lacquaniti S. et al., 1999.

<sup>136</sup> van Halteren HK, et al., 1997; Suzuki M. et al, 1989; Tocci G. et al., 1990; Gaffey M.J., et al., 1990; Ayres R.C., et al., 1990; Mochizuki t. et al., 1991; Chien., R.N. et al, 1992. Molti altri casi sono presenti nella letteratura degli anni successivi.

<sup>137</sup> Ikeda M. et al., 2001.

<sup>138</sup> Sato Y. et al., 1985.

<sup>139</sup> Hellström P.A., 1992.

<sup>140</sup> Lewison E.F., 1976.

<sup>141</sup> Takemura et al, 1999.

<sup>142</sup> <http://www.elbolsonpatagonia.com.ar/a/pabluster/articulos/glioma.htm>

<sup>143</sup> Lewison E.F., 1976.

una delle possibili evoluzioni ‘normali’ del tumore, anche se in una percentuale molto bassa di casi, ed andrebbe considerata fra i possibili esiti ‘naturali’ della malattia.<sup>144</sup>

A tale proposito va notato che il melanoma maligno ed il neuroblastoma hanno una comune origine embrionale; ma nel melanoma maligno la regressione tumorale avviene a varie età e non quasi esclusivamente nei primi dodici mesi di vita, come nella maggior parte dei casi di neuroblastoma.

Il carcinoma renale, che è raro nell’infanzia (4 casi per milione di bambini),<sup>145</sup> ha dimostrato di potere regredire nell’adulto; è stata anche documentata la regressione delle sue metastasi polmonari dopo la rimozione del tumore primitivo.<sup>146</sup> In un caso di seminoma del testicolo si è dimostrata la regressione del tumore primitivo pur in presenza di una crescita delle metastasi.<sup>147</sup>

Talora la remissione dei tumori è solo temporanea. La leucemia acuta può entrare in remissione per settimane o mesi in coincidenza con infezioni batteriche; il linfoma può entrare in remissione per mesi o addirittura anni, frequentemente per associazione con infezioni virali; la leucemia linfocitica può anch’essa regredire a lungo (in un terzo dei casi quando le si associa un altro carcinoma primario).<sup>148</sup>

Per spiegare questa inusuale evoluzione sono stati ipotizzati vari meccanismi:<sup>149</sup> uno è la morte cellulare (per suicidio cellulare, attacco immunologico o deprivazione trofica); un altro è la maturazione o differenziazione fenotipica.

Quando la regressione del tumore si verifica in associazione con infezioni,<sup>150</sup> gravidanza,<sup>151</sup> e post-partum,<sup>152</sup> la spiegazione potrebbe legarsi al fatto che in tutti questi casi vi è nell’organismo un particolare impegno dell’asse ipotalamo-ipofisurrene, e l’ormone adrenocorticotropo (ACTH) potrebbe essere implicato sia nella genesi che nella regressione dei tumori.

Secondo Cole (1981) la stimolazione del sistema immunitario, ottenuta in vario modo (prodotti batterici, enzimi, infezioni, ormoni, traumi, etc.), è il più importante fattore implicato nella regressione spontanea dei tumori.

In un caso di carcinoma polmonare la remissione è avvenuta dopo un coma da mixedema; ed i dati di letteratura segnalano proprio che l’ipotiroidismo accentua la predisposizione dei tumori a regredire spontaneamente o dopo terapia, abbassando la soglia dell’apoptosi.<sup>153</sup>

---

<sup>144</sup> Cole W.H., 1976a.

<sup>145</sup> Fiori E. et al., 1996.

<sup>146</sup> National Cancer Institute (NCI), <http://www.uhseast.com/114414.cfm>

<sup>147</sup> Holmes A.S. et al., 1986.

<sup>148</sup> Wiernik P.H., 1976.

<sup>149</sup> Pritchard J., Hickman J.A., 1994.

<sup>150</sup> Murakawa M. et al., 1990; Niakan B., 1998.

<sup>151</sup> Chaudhury A., 1971.

<sup>152</sup> Cole W.H., 1976a.

<sup>153</sup> Hercbergs A., 1999.

## **Il sarcoma di Ewing**

Il cosiddetto “sarcoma di Ewing”, descritto agli inizi del Novecento,<sup>154</sup> è il secondo più frequente tumore osseo dell’infanzia; appare all’età media di 13 anni (3-25 anni), due volte di più nelle femmine che nei maschi; e metastatizza più spesso nei polmoni. Si manifesta con febbre, anemia, comparsa di una massa dolorosa (che spesso erode la corticale ossea) in sede metafisaria o diafisaria, generalmente nel femore (25% dei casi), tibia (11%), ed omero (10%).

Nonostante le dettagliate descrizioni, la diagnosi differenziale con il neuroblastoma è spesso piuttosto incerta. Non per nulla, molti dei casi originariamente descritti da Ewing si sono poi rivelati, in studi retrospettivi, essere proprio metastasi ossee di neuroblastoma.<sup>155</sup>

Anche certe caratteristiche istologiche appaiono assolutamente non discriminanti nella diagnosi differenziale fra neuroblastoma e sarcoma di Ewing. La presenza di glicogeno, ad esempio, era inizialmente considerata un elemento caratteristico del sarcoma di Ewing mentre mancherebbe nel neuroblastoma; ma oramai è noto che può aversi in entrambi i casi l’evenienza opposta.<sup>156</sup>

Di assoluto rilievo appare, in relazione al caso Cirolli, la mancanza di formazioni a rosetta nelle metastasi ossee di neuroblastoma in diversi casi studiati approfonditamente da Colville e Willis (1933), Willis (1940) e Triche e Ross (1978), nei quali la diagnosi iniziale era stata proprio quella di sarcoma di Ewing.

## **Esordio di un neuroblastoma apparentemente come sarcoma di Ewing**

Nel 1933, Colville e Willis descrissero un caso di tumore del femore che aveva tutte le caratteristiche del Sarcoma di Ewing, ma che in uno studio postmortem si era rivelato invece la metastasi precoce di un piccolo medulloblastoma a sede surrenale. Spinti da questa osservazione, i due autori avevano operato una rassegna di casi diagnosticati come sarcoma di Ewing, senza trovare osservazioni autoptiche soddisfacenti a confermare la diagnosi iniziale, e rilevando invece la presenza di elementi in favore dell’ipotesi che si trattasse piuttosto di localizzazioni metastatiche di neuroblastoma.

Nel 1940, Willis scrisse di un’altra paziente che presentava apparentemente anch’essa le caratteristiche della sindrome di Ewing. All’età di 15 anni si era manifestato un tumore del femore che corrispondeva alla diagnosi di sarcoma di Ewing, per cui era stato trattato con radioterapia. A distanza di due anni si era resa evidente una larga massa addominale in sede retroperitoneale. In entrambi i casi le masse avevano risposto favorevolmente alla radioterapia, ma poi la situazione si era rapidamente aggravata al punto che la paziente morì prima dei vent’anni, con ampia diffusione metastatica. Se si guarda alla clinica, il caso sembrava quello tipico della sindrome di Ewing: la paziente era un adolescente, con un tumore di forma fusiforme che interessava diffusamente il femore, con modesta reazione periosteale, un aspetto istologico caratteristico, una buona sensibilità all’irradiazione,

---

<sup>154</sup> Ewing J., 1922.

<sup>155</sup> Cfr.: Willis R.A., 1940; Dahlin D.C. et al., 1961.

<sup>156</sup> Triche T.J, Ross W.E., 1978.

metastasi linfonodali, polmonari ed ossee. In realtà, l'evidenza autoptica fu quella di un primitivo neuroblastoma, con un aspetto istologico tipico in sede retroperitoneale, mentre a livello del femore mancavano del tutto elementi specifici ed in particolare le tipiche formazioni a rosetta (lo stesso era accaduto nel caso descritto da Colville e Willis). È importante sottolineare come, nelle considerazioni conclusive di questo articolo, l'autore abbia rimarcato il fatto che i due soli casi di supposto sarcoma di Ewing giunti alla sua osservazione si erano poi rivelati essere proprio metastasi ossee di neuroblastoma, che avevano simili caratteristiche istologiche. Secondo Willis, il termine 'tumore di Ewing' nascondeva dunque un caos ascientifico, nel quale venivano comprese forme tumorali diverse, spesso inadeguatamente studiate.

## **La rivalutazione del caso clinico**

Una volta presentati lo stato attuale e lo sviluppo storico delle conoscenze sulla biologia e sulla clinica del neuroblastoma, passiamo ad esaminare criticamente il lavoro svolto dalla commissione medica internazionale di Lourdes, a cominciare da alcuni quesiti.

### **Lo studio clinico del caso è stato accurato ed adeguato alle conoscenze mediche del tempo?**

Come è evidente dalla storia clinica, per motivi assolutamente personali la piccola malata non venne praticamente sottoposta a quasi nessun accertamento clinico né ad alcuna terapia. La diagnosi di tumore maligno fu posta unicamente in base ad una biopsia, cui non fece seguito nessun ulteriore approfondimento diagnostico, neanche il dosaggio urinario delle catecolamine (allora già comunemente praticato) che avrebbe quasi certamente potuto dirimere il dubbio circa il neuroblastoma. Ed i pochi esami radiologici eseguiti non permisero di monitorare l'evoluzione della lesione, specie nel periodo che va dal primo viaggio a Lourdes fino al dicembre successivo. La maggiore carenza documentaria iniziale riguarda comunque gli esami istologici, presi in considerazione dalla Commissione di Lourdes solo a posteriori. A questo proposito, è stupefacente notare quanto poco interessasse ai medici di Lourdes la precisa natura istologica del tumore, prima delle obiezioni del prof. Cordaro, quasi che, a priori, l'evento avesse comunque valore probante di 'miracolo', indipendentemente dalla precisazione diagnostica, ed in particolare senza tenere presente quanto già si conosceva in tema di guarigioni spontanee da neoplasie maligne.

### **La diagnosi differenziale istologica è attendibile?**

Si tratta di una questione fondamentale. Tracciamone i contorni attraverso gli scritti dei protagonisti, dando spazio dapprima a quanti si sono pronunciati in favore della diagnosi di Sarcoma di Ewing.

«Il prof. Payan, il prof. Nezelof e il dr. Mazabrand, sulla base di argomenti istologici ed in funzione del contesto clinico, ritengono che la diagnosi più

probabile sia di sarcoma di Ewing e che la eventualità di una metastasi di neuroblastoma, senza poter essere esclusa, sia la meno probabile» (Bureau Medical).

«Potrebbe entrare in discussione la diagnosi di neuroblastoma, nella sua forma più indifferenziata (simpatogonioma); tuttavia non si apprezza nessun prolungamento cellulare, nessuna formazione in rosette, nessuna struttura fibrillare in seno alla trama. Questi elementi negativi, il carattere generale della lesione, la sua estensione all'interno di vasti campi ematici, orientano meglio verso una diagnosi di reticolosarcoma di Ewing» (prof. H. Payan).

«Non vedo altra possibilità diagnostica che il tumore di Ewing o, in difetto, la metastasi di neuroblastoma. Come ho già detto, la diagnosi di metastasi di neuroblastoma è poco verosimile all'età della paziente. Nonostante ciò, anche con queste nuove preparazioni [...] non è possibile avere una diagnosi certa che escluda formalmente l'ipotesi di un neuroblastoma» (prof. C. Nezelof).

«...occorre pensare in primo luogo, data l'assenza di osteogenesi, ad un sarcoma di Ewing; tuttavia non posso escludere formalmente l'ipotesi di un neuroblastoma» (dr. A. Mazabraud)

Unica voce contraria, quella del prof. Cordaro, che sin dall'inizio si dichiarò convinto della diagnosi di metastasi di neuroblastoma:

«E' ormai accettato che le metastasi ossee non presentano immagini di rosette né neurofibrille e mostrano una struttura diffusa di cellule rotonde. Tuttavia, in alcuni casi è evidente la tendenza alla formazione di rosette e ciò può fornire la chiara dimostrazione biptica del vero carattere del tumore osseo»;

segnalando, in quanto all'età della paziente

«casi apparsi in adolescenti e adulti sono stati diagnosticati con certezza in epoca relativamente recente [...] questi casi sono tuttavia diagnosticati erroneamente dagli anatomopatologi clinici come tumore di Ewing. I neuroblastomi dell'adolescente e dell'adulto hanno generalmente un crescita più lenta e possono presentare una differenziazione accentuata di rosette e struttura fibrillare. Tuttavia, si ritiene che esistano molte eccezioni alla regola generale del parallelismo fra la età di comparsa e il grado di malignità del tumore [...] Nella maggioranza di casi diagnosticati fino ad ora come tumore di Ewing, si trattava di tumori metastatici. I cosiddetti tumori di Ewing nei fanciulli e negli adolescenti sono generalmente metastasi di neuroblastoma [...] Una questione di grande importanza e ampiamente dibattuta è la possibilità che un tumore inizialmente di tipo blastomatoso si evolva con una maturazione ed una perdita della malignità nel corso del tempo. La possibilità teorica che uno di questi tumori possa in futuro smettere di proliferare e differenziarsi in un tumore a cellule ganglionari quiescenti si è realizzata in numerosi casi pubblicati. Anche neuroblastomi con estese metastasi possono evolvere con un rallentamento della crescita e la diminuzione o la perdita della malignità e maturare fino a trasformarsi in ganglioneuroma benigno».

## A PROPOSITO DI CERTI...MIRACOLI

di SEBASTIANO CORDARO

Nel mese di marzo 2000 il prof Salvatore Castorina ha organizzato a Baia Verde un interessante incontro di studio sul tema: "Malattia: guarigione biologica e guarigione inspiegabile". Era ospite anche il sig. Patrick Theillier, Presidente del Bureau Médical di Lourdes, che ha presentato e discusso la

deformazione dell'arto inferiore destro, il Bureau Médical di Lourdes decise a " maggioranza dei membri presenti " di ritenere la guarigione un " fenomeno contrario alle osservazioni e alle previsioni della esperienza medica e scientificamente inspiegabile".

Infine, nel 1989 Mons. Bommarito, Arcivescovo di Catania, ha riconosciuto so-

Su "Catania Medica" di Aprile 2001 il prof. Cordaro si dichiarava ancora convinto della sua diagnosi

Come chiaramente si deduce dalla sua biologia, il neuroblastoma è probabilmente il più enigmatico dei tumori, a causa del suo ampio polimorfismo clinico e della sua imprevedibilità di decorso. Per questo viene spesso confuso, anche istologicamente, con il tumore di Wilms, il raiomiosarcoma, il linfoma e soprattutto con il sarcoma di Ewing, come ampiamente e da lungo tempo segnalato in letteratura.

In una ampia rassegna sulla diagnosi differenziale fra i tumori a piccole cellule rotonde e blu, Triche e Askin (1983) hanno scritto in proposito:

«Poiché la distinzione fra il sarcoma di Ewing e le metastasi di neuroblastoma è forse la più comune fonte di una importante confusione diagnostica, essa ha una grande importanza prognostica e terapeutica. La sopravvivenza fino al 70% dei pazienti con sarcoma osseo di Ewing confrontata con meno del 2.5% di sopravvivenza nello stadio IV del neuroblastoma attesta la grande importanza del differenziare questi due tipi di tumore. In una età di trattamento mirato per specifici tumori, una diagnosi di tumore a cellule piccole e rotonde, non altrimenti specificata, è chiaramente inaccettabile».

Premesso questo, è possibile accettare una diagnosi di sarcoma di Ewing che fa riferimento solo ad una maggiore 'probabilità' rispetto ad una diagnosi alternativa? Sia nel caso descritto da Willis nel 1940 (neuroblastoma erroneamente diagnosticato in vita come sarcoma di Ewing), che in molti altri successivi, le tipiche formazioni a rosette erano presenti nel tessuto tumorale primitivo ma non nelle metastasi ossee, proprio come sottolineato dal prof. Cordaro.

### **L'esordio clinico con localizzazione ossea rendeva improbabile la diagnosi di metastasi di neuroblastoma?**

E' ampiamente noto che circa un terzo dei neuroblastomi si manifesta clinicamente con una metastasi.<sup>157</sup> Nel bambini di maggiore età, le metastasi ossee più comuni sono quelle allo scheletro assiale, alle costole ed alle ossa lunghe prossimali.<sup>158</sup>

<sup>157</sup> Evans A.E. et al., 1976a.

<sup>158</sup> Pochedly C., 1976.

Sin dal 1934 Connor aveva riconosciuto che molti casi da lui originariamente descritti come tumori di Ewing erano invece indubbiamente delle metastasi di neuroblastoma.

Nel 1936 Geschickter e Copeland avevano segnalato alcuni casi di supposto tumore di Ewing i cui dati clinici ed istologici erano del tutto sovrapponibili a quelli delle metastasi di neuroblastoma, ma nei quali era stata da loro preferita la diagnosi di sarcome di Ewing solo perché non si era potuta trovare la localizzazione primitiva del tumore, anche e soprattutto (a giudizio di Willis) a causa di una insufficiente ricognizione autoptica.

I casi segnalati da Colville e Willis nel 1933 e da Willis nel 1940 in particolare (precoce metastasi ossea in una adolescente con tumore primitivo in sede retroperitoneale), pubblicati su autorevoli riviste e probabilmente ben noti fra gli anatomopatologi, avrebbero dovuto suscitare dubbi e riserve fra i membri della Commissione Medica.

### **La diagnosi di neuroblastoma è accettabile in relazione all'età della paziente?**

Per quanto la stragrande maggioranza dei casi venga diagnosticata entro al massimo i primi due anni di vita, la scoperta di un neuroblastoma in soggetti oltre i dieci anni non è un fatto inusuale. Fin dal 1935 erano stati segnalati casi di neuroblastoma esorditi negli adolescenti e negli adulti;<sup>159</sup> perfino all'età di 51 anni in un caso esaminato da Willis.<sup>160</sup> In uno studio europeo pubblicato nel 1998, su 1672 neuroblastomi diagnosticati in quattro nazioni (Francia, Austria, Germania e Regno Unito) fra il 1987 ed il 1991, la percentuale rinvenuta fra 10 e 14 anni di età variava fra l'1.9 e il 4.0%.<sup>161</sup>

---

<sup>159</sup> McFarland J., Sappington S.W., 1935; Wahl H.R., Craig P.E., 1938.

<sup>160</sup> Willis R.A., 1940.

<sup>161</sup> Powell J.E. et al., 1998.

METASTATIC NEUROBLASTOMA IN BONE PRESENTING THE  
EWING SYNDROME, WITH A DISCUSSION OF  
"EWING'S SARCOMA" \*

R. A. WHEAT, M.D.

*(From the Pathology Departments of the Alfred Hospital and the University of  
Melbourne, Victoria, Australia)*

INTRODUCTION

In 1933 Colville and I<sup>1</sup> reported a case of tumour of the femur which had exhibited in every detail the characteristics generally accepted as diagnostic of "Ewing's sarcoma," but which post-mortem study proved to be a clinically precocious metastasis from a small primary neuroblastoma of one adrenal gland. In view of this finding, our only personal experience with "Ewing's sarcoma" up to that time, we reviewed previous records of cases so diagnosed but could not find any in which the postmortem observations were adequately enough recorded to afford convincing proof of the primary nature of the bone tumours. On the contrary, in some of the recorded cases we found evidence suggesting the possible metastatic nature of the tumours.

The present paper describes the 2nd case with the classical Ewing syndrome to be seen at this hospital. Autopsy in this case also proved that the supposedly primary femoral tumour was a metastasis from a neuroblastoma, arising in this instance from the left lumbar sympathetic chain.

**La guarigione spontanea era possibile in relazione allo stadio clinico?**

All'epoca del giudizio sul caso Cirolli, non era ben chiara l'importanza della stadiazione del tumore, ed in particolare la peculiarità di quelle forme tumorali più benigne attualmente etichettate come stadio IVs.

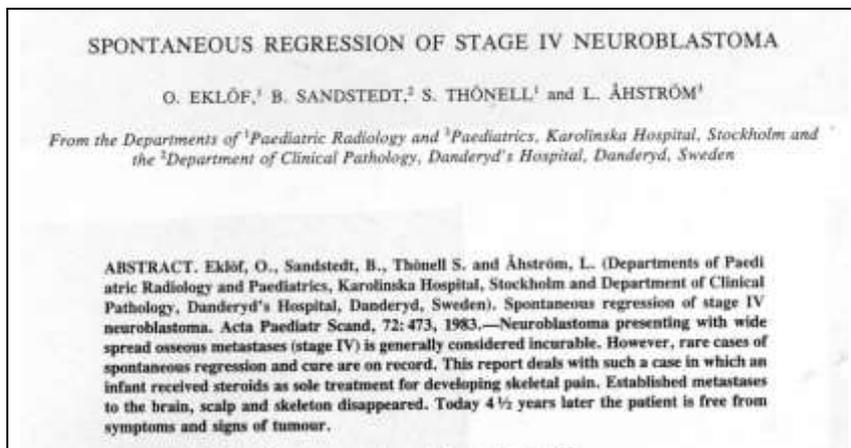
Secondo la classificazione odierna, il caso di Delizia, considerata l'età di insorgenza e la sede di comparsa di una metastasi (supponendo ovviamente che all'epoca esistesse un tumore primitivo mai identificato), andrebbe incluso fra i neuroblastomi in stadio IV. Ogni discussione retrospettiva sulla sua guarigione deve dunque tenere conto innanzitutto di questo elemento.

In pratica, la prognosi per un adulto in stadio IV non è molto diversa da quella di un bambino allo stesso stadio, dunque ordinariamente infausta.<sup>162</sup> Infatti, nella casistica di D'Angio et al. (1971), solo il 3% dei bambini di età superiore a 24 mesi e con neuroblastoma in stadio IV trattati con radioterapia e/o chemioterapia sopravvivevano dopo due anni dalla diagnosi.

Tuttavia, sono ben noti casi in cui neuroblastomi in questo stadio sono andati incontro a regressione del tutto spontanea o dopo un trattamento minimo. Eklof et al. (1983) hanno ad esempio descritto il caso di un bambino cui venne diagnosticato nel primo anno di vita un neuroblastoma in stadio IV con diffuse metastasi ossee. Non venne praticata alcuna terapia specifica per il tumore (a parte quella analgesica ed antibiotica), ritenendolo assolutamente incurabile; per qualche mese venne praticata terapia cortisonica. Dopo la sua sospensione, il numero delle metastasi continuò a crescere e le catecolamne urinarie si mantennero alte, finchè improvvisamente i valori si normalizzarono e parallelamente le metastasi

<sup>162</sup> Evans A.E. et al, 1976b; Coldman A.J. et al, 1979.

regredirono fino ad una quasi totale normalizzazione delle strutture scheletriche, confermata negli anni successivi.



Nel 1999 Trebo et al. hanno descritto il caso di un bambino al quale all'età di 2 anni e mezzo venne posta diagnosi di neuroblastoma in stadio IV, e che venne sottoposto a chemioterapia. Dopo circa 8 anni il paziente era ancora in vita e la biopsia del midollo osseo aveva potuto documentare in due diverse occasioni una progressiva maturazione dei tessuti tumorali a ganglioneuroma, in periodi successivi a quelli di trattamento chemioterapico, lasciando pensare che questa maturazione fosse intervenuta per caratteristiche biologiche intrinseche del tumore, piuttosto che per effetto della terapia. È interessante segnalare come gli autori di questo lavoro dichiarino di non avere personalmente trovato (tramite ricerca su Medline) nella letteratura di lingua inglese, alcun caso di regressione di neuroblastoma in stadio IV in pazienti di età superiore a 18 mesi (il che come si è visto non corrisponde a verità).

Si è già detto prima dei contributi di Kushner e di altri autori circa la regressione di casi in stadio I, II e III, senza alcun trattamento citotossico.<sup>163</sup>

Va notato, in ogni caso, che la diagnosi di neuroblastoma dell'adulto in stadio I o II potrebbe in realtà nascondere la eventualità di altre localizzazioni delle masse tumorali, tali da consentire, se individuate, una differente diagnosi di stadio III o IV. In questo caso segnalazioni come quella di Chaudhury, del 1971, potrebbero essere rilette diversamente. Trattavasi di una donna con una grossa massa tumorale addominale pararenale riscontrata all'età di 29 anni, trattata solo con cianocobalamina, poi sospesa per l'inizio di una gravidanza. Dopo il parto, ad una successiva esplorazione dell'addome, la massa tumorale appariva totalmente e spontaneamente regredita. Se questo caso fosse quello di un neuroblastoma di stadio IV, la sua guarigione spontanea, apparirebbe assolutamente più stupefacente di quella della Cirolli.

<sup>163</sup> Hutter J.J. et al., 1994; Kushner B.H. et al., 1996; Berthold F., 1997.

### **La validazione del presunto miracolo**

Alcuni elementi spingono a dubitare che la guarigione di Letizia si sia avvenuta nei tempi e nei modi proposti dalla Commissione medica. In primo luogo, il fatto che i primi segni della guarigione sarebbero percepibili (retrospettivamente) già nella radiografia del maggio 1977. In secondo luogo la presenza del genu-valgum per alterazione della parte esterna della tibia destra, legato ad un ritardo di crescita dell'osso verificatosi dopo la guarigione del tumore.

Al di là di questo, tutto quanto verificatosi nella paziente è stato ampiamente descritto nella letteratura medica e quindi, per quanto inusuale o raro, non va considerato improbabile o impossibile. Può certamente suscitare stupore il fatto che tanti elementi infrequenti o rari (ma pur sempre nell'ordine della natura) abbiamo concorso in uno stesso caso, ma in medicina esiste sempre la descrizione di una prima volta.

Secondo la documentazione della commissione internazionale di Lourdes, è chiaro che se la diagnosi fosse con certezza quella di sarcoma di Ewing la guarigione spontanea della Cirolli apparirebbe un fatto assolutamente straordinario, senza alcun riscontro in letteratura. Il dubbio critico sul presunto 'miracolo' sorge in base alla verosimiglianza di una diagnosi alternativa di metastasi di neuroblastoma. Occorre dunque valutare a fondo questa possibilità.

Preso atto che esiste il riscontro in letteratura di guarigioni spontanee del neuroblastoma, la Commissione Medica di Lourdes si sofferma in particolare sul lavoro di Everson e Cole del 1968, secondo il quale l'età di 2 anni è quella massima alla quale sarebbero avvenute; e sottolinea come la prognosi sia comunque estremamente grave nei casi con metastasi ossea (meno grave se con metastasi ganglionari o cutanee).

La Commissione cita una serie di casi pubblicata da Richard e coll. nel 1965, con due guarigioni su 88 casi di metastasi ossee, ma all'età massima di 17 mesi, ed una serie di 109 casi con metastasi ossea osservati presso l'istituto Roussy di Parigi fra il 1949 ed il 1965, fra i quali si ebbero 3 guarigioni o remissioni di lunga durata, ma in bambini con al massimo 12 mesi di età.

In base a questi soli dati epidemiologici, la Commissione ritiene la guarigione di Delizia Cirolli (anche nell'ipotesi «poco probabile» che si trattasse piuttosto di una metastasi di neuroblastoma, e considerata l'età) un fenomeno assolutamente straordinario ed inspiegabile.

Ma da tutto quanto esposto finora, credo possa serenamente dedursi che fra gli elementi di giudizio adottati dalla commissione medica internazionale di Lourdes, abbia avuto un peso rilevante anche una incompleta ricognizione dei dati disponibili in letteratura. Non vengono infatti citati importanti lavori (disponibili anche da decenni) che indicano la inequivocabile guarigione di neuroblastomi (anche metastatizzati) in età adulta. Ma soprattutto viene misconosciuta la singolare peculiarità del neuroblastoma di andare incontro 'naturalmente' anche se in una bassa percentuale di casi, a maturazione e regressione, fatto che rende questo tumore un caso del tutto particolare rispetto ad altri tipi istologici. Eppure, tale caratteristica del tumore era stata ipotizzata e segnalata in letteratura sin dal

caso di Cushing e poi in un buon numero di altre pubblicazioni, di cui non si trova traccia nel documento di Lourdes. Non vorrei insinuare che si sia trattato di una omissione compiacente; ma è indubbio che l'assenza di considerazioni in proposito ha pesato molto sul giudizio finale.

### **La regressione del tumore è stata istantanea?**

Nel caso Cirolli, non è possibile in alcun modo conoscere i veri tempi della regressione del tumore. Gli unici dati disponibili sono quelli relativi alla percezione della paziente e dei suoi familiari, che ovviamente non ha alcun valore scientifico. La tempistica della guarigione non ha comunque, probabilmente, nessun valore particolare in relazione alla problematica più generale di questo caso.

In ogni caso, la regressione spontanea dei tumori in genere è documentata per tempi che variano da qualche settimana a molti mesi o anni.

Nel 1998 è stata descritta la regressione spontanea di un linfoma maligno.<sup>164</sup> Si trattava di una donna di 63 anni, alla quale era stata riscontrata la presenza di una massa tumorale ulcerata, posta sulla grande curvatura dello stomaco. La diagnosi istologica era stata di linfoma a cellule B. A distanza di 18 giorni dalla prima diagnosi, ed in assenza di una specifica terapia, non venne più evidenziata alcuna massa tumorale, mentre si riscontrò la presenza di *helicobacter pilori*, che venne eradicato con chemioterapia. Tredici mesi dopo, non vi era stata alcuna ricomparsa del tumore. Secondo il parere degli autori, la presenza dell'*helicobacter pilori* potrebbe avere giocato un ruolo decisivo nella inattesa regressione del tumore.

In un caso descritto nel 1997,<sup>165</sup> un uomo di 61 anni era affetto da estese metastasi di adenocarcinoma polmonare bronchiogenico a larghe cellule indifferenziate, già trattato con pneumectomia. Una grossa metastasi addominale era stata confermata istologicamente e vi erano altre metastasi al fegato ed al polmone residuo. Otto mesi dopo, in occasione di un intervento di ernia inguinale, non venne più riscontrata la massa addominale, e dopo cinque altri mesi erano scomparse radiologicamente le metastasi polmonari ed epatiche. Nei successivi cinque anni non si evidenziò alcuna recidiva del tumore.

Nel caso di un uomo di 31 anni d'età, con linfoma di Hodgkin in stadio IIIA, fu osservata una regressione della linfoadenopatia nel corso di tre anni, in assenza di qualunque trattamento. In un altro uomo, di 47 anni d'età, con linfoma di Hodgkin in stadio IIB, con una massa tumorale mediastinica, venne osservata alla TC una riduzione del suo volume di circa il 75% nei due mesi successivi alla diagnosi, e prima che fosse iniziato qualunque trattamento.<sup>166</sup>

### **Considerazioni finali**

Secondo l'insegnamento cattolico tradizionale, il miracolo comporta una 'sospensione della legge naturale'. Esempi classici sarebbero la resurrezione di un morto, la creazione di materia dal nulla, la moltiplicazione dei pani e dei pesci, o la

---

<sup>164</sup> Ogawa D. et al., 1998.

<sup>165</sup> H. Kappauf H. Et al., 1997.

<sup>166</sup> Mangel J., 2003.

guarigione naturale di un cancro. Questi eventi andrebbero differenziati dai ‘falsi miracoli’ che possono essere prodotti dalla abilità umana o dal demonio, mentre nessun uomo e nessun demonio possono fare resuscitare un morto o guarire un canceroso.

Ragionando con mentalità scientifica, appare invece del tutto logico pensare, quando un determinato evento si verifica un certo numero di volte in situazioni analoghe, che ci si trovi piuttosto di fronte ad fatto ‘naturale’ a noi sconosciuto.

Il caso Cirolli, alla luce della diagnosi certamente più attendibile di ‘metastasi di neuroblastoma’, non è isolato, giacchè si conoscono diverse storie cliniche con diagnosi sicura (immunoistochimica, etc.) in pazienti con quadri clinici similari.

Esaminando i dati di letteratura, inclusi quelli più recenti, questo caso può: (a) rientrare in quel 5% circa di quelli in cui il neuroblastoma si manifesta dopo i 10 anni di età; (b) appartenere a quel 1% circa in cui esordisce con una metastasi, ma non si riesce a evidenziare il tumore primitivo.

A ciò va aggiunto che: (a) non è stata eseguita nessuna analisi di laboratorio per la ricerca dei marker ematici ed urinari del neuroblastoma; (b) al tempo della diagnosi non erano disponibili specifiche indagini genetiche ed immunologiche; (c) la classificazione clinica del tumore, nell’ipotesi di un neuroblastoma, era probabilmente quella di stadio IV; (d) la regressione spontanea di un neuroblastoma non costituisce un evento casuale, ma, a qualunque età ed in qualunque stadio, rappresenta una delle forme possibili di evoluzione del tumore, in dipendenza della sua stessa natura.

La scelta di una diagnosi (incerta) di ‘sarcoma di Ewing’ da parte di alcuni autorevoli specialisti anatomopatologi a suo tempo consultati e la successiva decisione delle autorità ecclesiastiche di accettare per vincolante questa ipotesi diagnostica, evidenziano lo scarso distacco scientifico di fronte ad una certa ‘urgenza’ di proclamare il presunto soprannaturale. Non va inoltre dimenticato che l’inizio clinico della guarigione sarebbe avvenuto solo diversi mesi dopo il pellegrinaggio a Lourdes.

## Bibliografia

- Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., et al. Pediatric Tumors. In: Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., et al. (eds). *Clinical Oncology*, 2nd edition. Churchill Livingstone, New York, 2000
- Alexander F.: Pediatric urologic oncology: Neuroblastoma. *Urol Clin North Am*, 27(3), 383-392, 2000.
- Amati, P., Gasparini, P., Zlotogora, J. et al.: A gene for premature ovarian failure associated with eyelid malformation maps to chromosome 3q22-q23. *Am. J. Hum. Genet.*, **58**, 1089-1092, 1996.
- Ambros P.F., Brodeur G.M. Concept of tumorigenesis and regression. In: Brodeur G.M., Sawada T., Tsuchida Y.: *Neuroblastoma*. New York, NY: Elsevier Science, pp 21-32, 2000.
- Ayres R.C., Robertson D.A., Dewbury K.C., Millward-Sadler G.H., Smith C.L.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Gut* 31, 722-4, 1990.
- Beckwith J.B., Perrin E.V.: In situ neuroblastoma: a contribution to the natural history of neural crest tumours. *Am J Pathol* 43, 1089-1104, 1963.
- Beller U., Beckman E.M., Twombly G.H.: Spontaneous regression of advanced endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 17(3), 381-5, 1984.
- Ben Moualli S., Hajri M., Derouiche A., Chebil M., Ayed M.: Le neuroblastome rétropéritoneal chez l'adulte: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Ann Urol* 35, 51.55, 2001.
- Berdon W.E., Ruzal-Shapiro C., Abramson S.J., Garvin J.: The diagnosis of abdominal neuroblastoma: relative roles of ultrasonography, CT, and MRI. *Urol Radiol* 14(4), 252-262, 1992.
- Bernstein ML, et al.: Screening for neuroblastoma in North America: 2-year results from the Quebec Project. *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 14(4), 312-319, 1992.
- Berthold F., Hunneman D.H., Käser H., et al.: Neuroblastoma screening: Arguments from retrospective analysis of three German neuroblastoma trials. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13, 8-13, 1991.
- Berthold F.: Commentary on Castleberry R.P.: Neuroblastoma. *Europ J Cancer* 33(9), 1438, 1997.
- Besso F., Hashizume K., Nakajo T., Kamoshita S.: Mass screening in Japan increased the detection of infants with neuroblastoma without a decrease in cases in older children. *Journal of Pediatrics* 119, 237-241, 1991.
- Blijham G.H., Barlogie B., Richman S., Iatrelle J., Welle-Koop L.: Medulloblastoma and neuroblastoma in adults. *Neth J Med* 25, 94-99, 1982.
- Bohn M.C.: Division of small intensely fluorescent cells in neonatal rat superior cervical ganglion is inhibited by glucocorticoids. *Neuroscience* 20(3), 885-894, 1987 1987.
- Bown N.: Neuroblastoma tumour genetics: clinical and biological aspects *J Clin Pathol* 54, 897-910, 2001.
- Breslow N, McCann B.: Statistical examination of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res.*, 31, 2098-2113, 1971.

- Brodeur G.M., Seeger R. C., Barrett A., Berthald F. et al.: International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 6, 1874-1881, 1980.
- Brusa P., Orlandi N.: Simpatoma embrionario benigno plurinodulare sottocutaneo. *Riv Neurol* 12, 291, 1939.
- Burdman J.A., Goldstein M.N.: Long-term tissue culture of neuroblastomas. *J. Nat. Cancer Inst.* 33, 123-133, 1964.
- Cafferata M.A., Chiramondia M., Monetti F., Ardizzoni A.: Complete spontaneous remission of non-small-cell lung cancer: a case report. *Lung Cancer* 45(2), 263-6, 2004.
- Campbell A., Jack T., Cameron E.: Reticulum cell sarcoma. Two complete "spontaneous" regressions, in response to high dose of ascorbic acid therapy. A report on subsequent progress. *Oncol.* 48(6), 495-7, 1991.
- Carlsen N.L.: How frequent is spontaneous remission of neuroblastomas? Implications for screening. *Br J Cancer.* 61(3):441-6, 1990.
- Casciano I., Banelli B., Croce M., De Ambrosis A., Di Vinci A., Gelvi I., Pagnan G., Brignole C., Allemanni G., Ferrini S., Ponzoni M., Romani M.: Caspase-8 Gene Expression in Neuroblastoma. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 35, 1029-1037, 2004.
- Castleberry R.P.: Neuroblastoma. *Europ J Cancer* 33(9), 1430-1438, 1997a.
- Castleberry R.P.: Biology and tratment of neuroblastoma. *Pediatric Clinics of North America*, 44-4, 1997b.
- Chaudhury A.: Regression of neuroblastoma during pregnancy. *Lancet* 2(7732), 1041-1042, 1971.
- Challis G.B., Stam H.J.: The spontaneous regression of cancer: a review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncologica*, 29/5, 549 , 1990.
- Chauvin F., Mathieu P., Frappaz D., et al: Screening for neuroblastoma in France: Methodological aspects and preliminary observations. *Med Pediatr Oncol* 28, 81-91, 1997.
- Chien R.N., Chen T.J., Liaw Y.F.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 87:903-5, 1992.
- Coldman A.J., Fryer C.J.H., Elwood J.M., Sonley M.J.: Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, ad sex on prognosis. *Cancer* 46, 18961901, 1979.
- Cohen M.D., Weetman R., Provisor A., et al.: Magnetic resonance imaging of neuroblastoma with a 0.15-T magnet. *Am J Roentgenol* 143(6), 1241-1248, 1984.
- Cole W.H.: Spontaneous regression of cancer and the importance of finding its cause. *Natl Cancer Inst Monogr* 44, 5.9, 1976a.
- Cole W.H.: Relationship of causative factors in spontaneous regression of cancer to immunologic factors possibly effective in cancer. *J Surg Oncol* 391-411, 1976b.
- Cole W. H.: Efforts to explain spontaneous regression of cancer., *J. Surg. Oncol.* 17, 201-209, 1981.

Colville H.C., Willis R.A.: Neuroblastoma metastases in bones, with a criticism of Ewing's endothelioma. *Am. J. Pathol.*, 9, 421-429, 1933.

Combs S.E., Kriegstein K., Unsicker K.: Reduction of endogenous TGF-beta increases proliferation of developing adrenal chromaffin cells in vivo. *J Neurosci Res* 59(3), 379-383, 2000.

Comtois R., Bertrand S., Beaugard H., Leger J., Serri O.: Spontaneous regression of prolactin-producing pituitary adenoma during pregnancy. *Am J Med* 83(5), 1005-1006, 1987.

Connor C.L.: A further consideration of Ewing's sarcoma. *Am J. Cancer*, 22, 41-51, 1934.

Copper M.J., Steinberg S.M., Chatten J., Evans A.E., Israel M.A.: Plasticity of neuroblastoma tumour cells to differentiate along a fetal adrenal ganglionic lineage predicts for improved patient survival. *J Clin Invest* 90(6), 2402-2408, 1992/1992.

Craft A.W., Parker L.: Poor prognosis neuroblastoma: is screening the answer? *Br J Cancer* 65(suppl), 96-101, 1992.

Craft A.W., Parker L.: Screening for neuroblastoma: 20 years and still no answer. *Eur J Cancer* 32,1540-1543, 1996.

Crisponi L., Deiana M., Loi A., Chiappe F., Uda M., Amati P., Bisceglia L., Zelante L., Nagaraja R., Porcu S., Ristaldi M.S., Marzella R., Rocchi M., Nicolino M., Lienhardt-Roussie A., Nivelon A., Verloes A., Schlessinger D., Gasparini P., Bonneau D., Cao A., Pilia G.: The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet* 27:159-166, 2001.

Cushing H., Wolbach S.B.: The transformation of malignant paravertebral sympatheticoblastoma into a benign ganglioglioma. *Am J Pathol* 3, 203-216, 1927.

Dahlin D.C., Coventry M.B., Scanlow P.W.: Ewing's sarcoma; a critical analysis of 165 cases. *J. Bone Joint Surg*, 43-a, 185.192, 1961.

Daneman A., Baunin C., Lobo E., Pracros J.P., Avni F., Toi A., Metreweli C.: Disappearing suprarenal masses in the fetus and neonate *Pediatric Radiology* 27: 675-681, 1997.

D'Angio G.J., Evans A., Koop C.E.: Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet*, I, 1046-1949, 1971.

Debre R., Lhermitte J., Uhry P., Parris R., Oemichen M.: Tumeur sympathique embryonnaire chez un enfant. *Ann Anat Patol (Paris)*, 15.1, 1938.

Deshmukh M., Johnson E.M.: Programmed cell death in neurons: focus on the pathway of nerve growth factor deprivation-induced death of sympathetic neurons. *Mol Pharmacol* 51(6), 897-906, 1997.

Doupe A.J., Landis S.C., Patterson P.H.: Environmental influences in the development of neural crest derivatives: glucocorticoids, growth factors, and chromaffin cell plasticity. *J Neurosci* 5(8), 2119-2142, 1985.

Dreyer Z.E., Fernbach D.J.: Neuroblastoma. In: Johnson K.B., Oski F.A. (eds). *Oski's Essential Pediatrics*. 1999, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, pp. 375-376.

- Dubois S.G. Kalika Y., Lukens J.N. et al.: Metastatic sites in stage IV and IVs neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 21, 181-189, 1999.
- Dunn J.S.: A ganglioneuroma of the sphenomaxillary fossa. *Glasgow M.J.*, 84, 98, 1915.
- Dyke P.C., Mulkey D.A.: Maturation of ganglioneuroblastoma to ganglioneuroma. *Cancer*, 20, 1343-1349, 1967.
- Eden K.: The dumb-bell tumors of the spine. *Brit. J. Surg.* 28, 549-570, 1941.
- Eklof O., Sandstedt B., Thonell S., Ahstrom I.: Spontaneous regression of stage IV neuroblastoma. *Acta Paediatr Scand* 72(3), 473-476, 1983.
- Enck RE. Spontaneous complete remission in acute promyelocytic leukemia. *N Y State J Med* 85(11): 662, 1985.
- Ernfors P., Ibanez C.F., Ebendal T., et al: Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: Developmental and topographical expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:5454, 1990.
- Evans A.E., Gerson J., Schnauffer L.: Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cancer* 20, 1343-1349, 1967.
- Evans A.E., D'Angio G.J., Koop C.E.: Diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Pediatr Clin North Am* 23, 161, 1976a.
- Evans A.E., Gerson J., Schnauffer L.: Spontaneous regression of neuroblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 44, 49-54, 1976b.
- Evans A.E., Chatten J., D'Angio G.J., Gerson J.M., Robinson J., Schnauffer L.: A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the Children Hospital of Philadelphia. *Cancer*, 45, 833-839, 1980.
- Evans A.E., D'Angio G.J., Propert K., Anderson J., Hann H.L.: Prognostic factors in Neuroblastoma. *Cancer*, 59, 1853-1859, 1987.
- Everson T.C., Cole W.H. (Eds.): *Spontaneous Regression of Cancer*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1966.
- Ewing J.: A review and classification of bone sarcomas. *Arch. Surg.*, 4, 485-533, 1922.
- Farber S.: Neuroblastoma. *Am. J. Dis. Child.*, 60, 749-751, 1940.
- Fiori E., Leone G., Gazzanelli S., et al.: Renal cell carcinoma in adolescents. A case report and review of the literature. *Panminerva Med* 38 (2), 121-8, 1996.
- Forman M.S., Trojanowski J.Q., Lee V.M.: Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nature Medicine* **10**, 1055-1063, 2004.
- Fox F., Davidson J., Thomas L.B.: Maturation of sympathicoblastoma into ganglioneuroma. *Cancer* 12, 108-116, 1959.
- Freund P.: Ein Ganglioneurom des rechten Halssympathikus. *Frankfurt. Ztschr. f. Path.*, 13, 266, 1913.

- Gaffey M.J., Joyce J.P., Carlson G.S., Esteban J.M.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 65:2779-83, 1990.
- Geschickter C., Copeland M.M.: Tumors of bone (including the jaws and joints). *The American Journal of Cancer*, New York, Rev. Ed., 381-440, 1936.
- Goldstein M.N., Pinkel D.: Longterm tissue culture of neuroblastomas. *J. Nat. Cancer Inst.* 20, 675-680, 1958.
- Grier H.E.: Osteosarcoma. In: Rudolph A.M., Rudolph C.D. (Eds). *Rudolph's Pediatrics*, 21st edition. McGraw-Hill, New York, 2002.
- Griffin M.E., Bolande R.P.: Familial neuroblastoma with regression and maturation to ganglioneurofibroma. *Pediatrics* 43, 377, 1969.
- Guarino M.: *Beato impostore. Contro storia di Padre Pio*. Kaos edizioni, Milano, 1999.
- Gurney J.G., Severson R.K., Davis S., Robison L.L.: Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 75, 2186, 1995.
- Haas D., Ablin A.R., Miller C., Zoger S., Matthay C.: Complete pathologic maturation and regression of Stage IV neuroblastoma without treatment. *Cancer* 62, 815-825, 1988.
- Haase G.M.: Staging system for neuroblastoma: a look on the old and the new. *Pediatr Surg Int* 6 14-18, 1991.
- Haber S.L., Bennington J.L.: Maturation of congenital extra-adrenal neuroblastoma. *Arch. Path.* 76, 121-125, 1963.
- Hansen P.B.: sympatheticoblastoma of the adrenal medulla with osseous metastases. *Acta Radiol* 40, 500-510, 1953.
- Hasegawa R., Tatematsu M., Imaida K., et al.: Neuroblastoma in situ. *Acta Pathol Jpn* 32(3), 537-546, 1982.
- Hasegawa T., Hirose T., M.D., Ayala A.G., Ito S., Tomaru U., Matsuno Y., Shimoda T., Hirohashi S.: Adult Neuroblastoma of the Retroperitoneum and Abdomen Clinicopathologic Distinction From Primitive Neuroectodermal Tumor. *Am J Surg Pathol* 25, 918-924, 2001.
- Hellström P.A., Malinen L., Malinen H.: Spontaneous remission of bladder neoplasm. *Eur J Surg Oncol*, 18(5), 521-3, 1992.
- Hempstead B.L., Martin-Zanca D., Kaplan D.R., et al: High-affinity NGF binding requires coexpression of the trk proto-oncogene and the low-affinity NGF receptor. *Nature* 350:678, 1991.
- Herbergs A.: Spontaneous remission of cancer. A thyroid hormone dependent phenomenon? *Anticancer Res*, 19(6A), 4839-44, 1999.
- Hicks MJ, Mackay B. Comparison of ultrastructural features among neuroblastic tumors: maturation from neuroblastoma to ganglioneuroma. *Ultrastruct Pathol* 19(4): 311-322, 1995.
- Hirai M., Yoshida S., Kashiwagi H., Kawamura T., Ishikawa T., Kaneko M., Nakagawara A., Miwa M., Uchida K.: Potential prognostic indicators for the progressive and non-progressive neuroblastomas. *Cancer Detection and Prevention* 1998; 22 (Supplement 1).

- Hiyama E., Hiyama K., Yokoyama T., et al.: Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med* 1 (3): 249-55, 1995.
- Hiyama E., Reynolds C.P.: Telomerase as a biological and prognostic marker in neuroblastoma. In: Brodeur G.M., Sawada T., Tsuchida Y.: *Neuroblastoma*. New York, NY: Elsevier Science, pp 159-174, 2000.
- Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde Y-A: Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 344:339, 1990.
- Holgersen L.O., Subramanian S., Kirpekar M. et al : Spontaneous resolution of antenatally diagnosed adrenal masses. *Journal of Pediatric Surgery* 31: 153-155, 1996.
- Holmes A.S., Klimberg I.W., Stonesifer K.J., Kramer B.S., Wajzman Z.: Spontaneous regression of testicular seminoma: Case report. *J Urol* 135(4), 795-796, 1986.
- Huddart S.N., Muir K.R., Parkes S., et al: Neuroblastoma: A 32-year population-based study. Implications for screening. *Med Pediatr Oncol* 21, 96-102, 1993.
- Huston N.: Spontaneous remission of pheochromocytoma. *N Z Med J* 101(845): 248, 1988.
- Hutter J.J., Doner C., Ghory M.H., et al: Conservative management of unresectable neuroblastoma in infants less than six months of age. *Med Pediatr Oncol* 23:205, 1994.
- Ijiri R., Tanaka Y., Kato K., Misugi K., Nishihira H., Toyoda Y., Kigasawa H., Nishi T., Takeuchi M., Aida N., Momoi T.: Clinicopathologic Study of Mass-Screened Neuroblastoma With Special Emphasis on Untreated Observed Cases. A Possible Histologic Clue to Tumor Regression. *Am J Surg Pathol* 24:807-815, 2000.
- Ikeda H., Okudaira Y.: Spontaneous regression of pituitary mass in temporal association with pregnancy. *Neuroradiology* 29(5), 488-492, 1987.
- Ikeda Y, Lister J, Bouton JM, Buyukpamukcu M: Congenital neuroblastoma, neuroblastoma in situ, and the normal fetal development of the adrenal. *J Pediatr Surg* 16:636, 1981.
- Ikeda M., Okada S., Ueno H., Okusaka T., Kuriyama H.: Spontaneous Regression of Hepatocellular Carcinoma with Multiple Lung Metastases: a Case Report. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 31, 454-458, 2001.
- Ikeda Y., Lister J., Bouton J.M., Buyukpamucku M.: Congenital neuroblastoma, neuroblastoma in situ, and the normal fetal development of the adrenal. *J Pediatr Surg* 16(4 suppl 1), 636-644, 1981.
- Iwanaka T., Yamamoto K., Ogawa Y., Arai M., Kishimoto H, Hanada R., Imaizumi S.: Maturation of mass-screened localized adrenal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 36, 1633-1636, 2001.
- Iwata M., Koshinaga T., Okabe I., Kurosu Y., Esumi M.: Biological characteristics of neuroblastoma with spontaneous tumor reduction: a case report. *J Pediatr Surg* 30, 722-723, 1995.
- Jennings R.W., LaQuaglia M.P, Leong K., Hendren W.H., Adzick N.S.: Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 28(9), 1168-1174, 1993, 1993.
- Joshi V., Cantor A., Altshuler G., et al: Age-linked prognostic categorization base on a new histologic grading of neuroblastoma. *Cancer* 69, 2197, 1992.

Kappauf H., Gallmeier W. M., Wunsch P. H., Mittelmeier H.O., Birkmann J., Büschel G., Kaiser G., Kraus J.: Complete spontaneous remission in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 8 (10), 1031-1039, 1997.

Kato K., Kato Y., Ijiri R., Misugi K., Nanba I., Nagai J., Nagahara N., Kigasawa H., Toyoda Y., Nishi T., Tanaka Y.: Ewing's sarcoma family of tumor arising in the adrenal gland—Possible diagnostic pitfall in pediatric pathology: Histologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular study. *Hum Pathol* 32, 1012-1016, 2001.

Kaye J.A., Warhol M.J., Kretschmar C., Landsberg L., Frei E.: Neuroblastoma in adults. Three case reports and a review of the literature. *Cancer* 58(5), 1149-1157, 1986.

Kent, J., Coates, T., Pelletier, K., O'Reagan, B.: Unexpected recoveries: spontaneous remission and immune functioning. *Advances*, 6, 66-73, 1989.

Kerbl R., Urban C.E., Ladenstein R., et al: Neuroblastoma screening in infants postponed after the sixth month of age: A trial to reduce "overdiagnosis" and to detect cases with "unfavorable" biologic features. *Med Pediatr Oncol* 29, 1-10, 1997.

Kilton L.J., Ashenbrenner C., Burns C.P.: Ganglioneuroblastoma in adults. *Cancer* 37, 974, 1976.

Kissane J.M., Ackerman L.V.: Maturation of tumors of the sympathetic nervous system. *J. Facul Radiol* 7, 109-114, 1955-1956.

Kitanaka C., Kato K., Ijiri R., et al. Increased Ras expression and caspase-independent neuroblastoma cell death: possible mechanism of spontaneous neuroblastoma regression. *J Natl Cancer Inst* 94 (5), 358-68, 2002.

Koop C.E., Kiesewetter W.B., Horn R.C.: Neuroblastoma in childhood; An evaluation of surgical management. *Pediatrics*, 16/5, 652-657, 1955.

Kushner B.H., Cheung N.K.V., La Quaglia M.P., et al: Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 14:373-381, 1996.

Lacquaniti S., Pierconti F., Servello C., Pisanti F., Destito A.: Spontaneous partial fibrotic regression of a primary renal carcinoma: a case report. *Arch Ital Urol Androl*, 71(1), 35-6, 1999.

Lewis E.F.: Spontaneous regression of breast cancer. *Natl Cancer Inst Monogr*, 44, 23-6, 1976.

Look A.T., Hayes F.A., Shuster J.J., et al: Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma. A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 9, 581, 1991.

Luosto R., Koikkalainen K., Sipponen P.: Spontaneous regression of a bronchial carcinoid tumor following pregnancy. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 63(4), 342-345, 1974.

Mangel J., Barth D., MacEachren J., Berinstein N.L., Imrie K.R.: Spontaneous Regression of Hodgkin's Disease: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Hematology* 8 (3), 191-196, 2003.

Mangiapan T.: Les guerisons de Lourdes. Etude historique et critique depuis l'origine à nos jours. Édition Oeuvre de la Grote, Lourdes, 1994. Trad. it.: Le guarigioni di Lourdes. Studio storico e critico dalle origini ai nostri giorni. Edizioni San Paolo, Cinisello Balsamo, 1997.

- Markowska J., Markowska A.: Spontaneous tumour regression. *Ginekol Pol* 69(1): 39-44, 1998.
- Martius K.: Maligner Sympathoblastentumor des Halssympathikus, teilweise ausdifferenziert zu gutartigen Ganglioneurom. *Frankfurt. Ztschr. f. Path.*, 12, 442, 1913.
- Mason G.H., Hart-Nercer J., Miller E.J.: Adrenalin-secreting neuroblastoma in an infant. *Lancet* 1, 2, 322, 1957.
- Matsumura M, Tsunoda A., Nishi T., Nishimira H., Sasaki Y.: Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. *Lancet* 338, 447-448, 1991.
- Matthay K.K.: Neuroblastoma: a clinical challenge and a biologic puzzle. *Cancer J Clin* 45, 179-192, 1995.
- Matthay K.K.: Neuroblastoma: Biology and therapy. *Oncology* 11, 1857-1866, 1997.
- McConville C.M., Forsyth J.: Neuroblastoma – a developmental perspective. *Cancer Letters* 197, 3-9, 2003.
- McFarland J., Sappington S.W.: A ganglioneuroma in the neck of a child. *Am. J. Pathol.*, 11, 429-448, 1935.
- McLaughlin J.E., Urich H.: Maturing neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: a study of four cases with long survival. *J Pathol* 121, 19, 1977.
- Miyauchi J., Kiyotani C., Shioda Y., Kumagai M., Honna T., Matsuoka K., Masaki H., Aiba M., Hata J., Tsunematsu Y.: Unusual chromaffin cell differentiation of a neuroblastoma after chemotherapy and radiotherapy: report of an autopsy case with immunohistochemical evaluations. *Am J Surg Pathol.*, 28(4):548-53, 204.
- Mochizuki T, Takehara Y, Nishimura T, Takahashi M, Kaneko M. Regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* **156**:868–9, 1991.
- Mueh J.R., Greco C.M., Green M.R.: Spontaneous remission of metastatic testicular carcinoma in a patient with bilateral sequential testicular tumour. *Cancer* 45(11), 2908-2912, 1980.
- Murakawa M., Shibuya T., Teshima T., Kudo J., Okamura T., Harada M., Nagafuchi S., Niho Y., Mukae T.: Spontaneous remission from acute exacerbation of chronic adult T-cell leukemia. *Blut*, 61(6), 346-9, 1990.
- Niakan B.: A mechanism of the spontaneous remission and regression of cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 13(3), 209-210, 1998 1998.
- Nishihira H., Toyoda Y., Tanaka Y., et al: Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: A 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol* 18, 3012-3017, 2000.
- Ogawa D., Uemura N., Sasaki N., Mukai T., Yamaguchi S., Okamoto S., Yamamoto S., Mashiba H., Taniyama K.: Spontaneous regression of malignant lymphoma of the stomach. *J Med.* 29(5-6): 381-93, 1998.
- Olshan A.F., Bunin G.G.: Epidemiology of neuroblastoma. In Brodeur G.M., Sawada T., Tsuchida Y., Voute P.A. (Eds.): *Neuroblastoma*. Amsterdam, The Netherlands. Elsevier, 2000, pagg. 33-39.

- O'Reagan B., Hirshberg C.: Spontaneous remission bibliography. Institute of Noetic Sciences.1993
- Osler W.: The medical aspects of carcinoma of the breast, with a note on the spontaneous disappearance of secondary growth. *Amer Med*, 13, 17:63, 1901.
- Parker L., Craft A.W., Dale G., et al.: Screening for neuroblastoma in the north of England. *British Medical Journal* 305(6864), 1260-1263, 1992.
- Phillips R.: Neuroblastoma. *Ann. Roy.Col. Surg. Eng.* 12, 29-47, 1953.
- Pochedly C.: Neuroblastoma. Acton, Mass., Publishing Sciences Group, 1976.
- Powell J.E., Esteve J., Mann J.R., Parker L., Frappaz D., Michaelis J., Kerbl R., Mutz I.D., Stiller C.A.: Neuroblastoma in Europa: differences in the pattern of disease in UK. *Lancet*, 352, 682-687, 1998.
- Pritchard J., Hickman J.A.: Why does stage 4s neuroblastoma regress spontaneously? *Lancet* 344(8926), 869-70, 1994.
- Quirin A.: Beitrag zur kenntnis der embryonalen sympathome. *Zentralbl Allg Pathol* 32, 184, 1921.
- Rangecroft L., Lauder I., Wagget J.: Spontaneous maturation of stage IV-s neuroblastoma. *Arch Dis Child* 52, 815-817, 1978.
- Reynolds C.P., Matthay K.K., Villablanca J.G., Maurer B.J.: Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma. *Cancer Letters* 197, 185-192, 2003.
- Rosendal T.: Two cases of sympathicoblastoma of the suprarenal gland with metastasis to the cranium and the tubular bones. *Acta radiol* 23, 462-472, 1942.
- Sato Y, Fujiwara K, Nakagawa S, Kanishima S, Hayashi S, Oka H. A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with bone metastasis. *Cancer* 56:667-71, 1985.
- Sawada T.: Past and future of neuroblastoma screening in Japan. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 14, 320-326, 1992.
- Schilling F., Claudia S., Berthold F., et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *The New England Journal of Medicine*. 346, 1047-1053, 2002.
- Serpick A.A.: Spontaneous regression of colon carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 44, 21, 1976.
- Shimada H., Chatten J., Newton W.A. Jr et al.: Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 73(2), 405-416, 1984.
- Shimada H., Ambros M., Dehner L.P. et al.: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: Recommendation by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 86, 348-363, 1999.
- Siegel S.E., Laug W.E.: Initial urinary catecholamine metabolites and prognosis in neuroblastoma. *Pediatrics*, 62, 77-87, 1978.

- Sofka C.M., Semelka R.C., Kelekis N.L., Worawattanakul S., Chung C.J., Gold S., Fordham L.A.: Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. *Magn Reson Imaging* 17(2), 193-198, 1999.
- Stark D.D., Moss A.A., Brasch R.C., deLorimier A.A., Albin A.R., London D.A., Gooding C.A.: Neuroblastoma: diagnostic imaging and staging. *Radiology* 148(1), 101-105, 1983.
- Stewart F.W.: Experiences in spontaneous regression of neuroplastic disease in man. *Texas Rep. Biol. Med.* 10, 239-253, 1952.
- Stokes S.H., Thomas P.R.M., Perez C.A., Vietti T.J.: Stage IV-s neuroblastoma. *Cancer* 53, 2083-2086, 1984.
- Stupack D.G., Teitz T., Potter M. D., Mikolon D., Houghton P.J., Kidd V.J., Lahti J.M., Cheresch D.A.: Potentiation of neuroblastoma metastasis by loss of caspase-8. *Nature*, 439, 95-99, 2006.
- Suzuki M, Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T. Spontaneous regression of a hepatocellular carcinoma. A case report. *Hepatogastroenterology* 36:160-3, 1989.
- Takemura, Osugi, Tokuhara, Kinoshita, Higashino: Case of spontaneous regression of metastatic lesions of leiomyosarcoma of the esophagus. *Diseases of the Esophagus* 12(4), 317, 1999.
- Thiele C.J., Reynolds C.P., IsraelM.J.: Decreased expression of N-myc precedes retinoic acid-induced morphological differentiation of human neuroblastoma. *Nature* 313, 404-406, 1985.
- Tocci G, Conte A, Guarascio P, Visco G. Spontaneous remission of hepatocellular carcinoma after massive gastrointestinal haemorrhage. *Br Med J*, 300:641-2, 1990.
- Tonini G.P., Mazzocco K., di Vinci A., Geido E., de Bernardi B., Giaretti W.: Evidence of apoptosis in neuroblastoma at onset and relapse. *J Neurol Oncol* 31, 209-215, 1997.
- Torres Gómez de Cádiz Silva A., Fernández Nodarse R., Taylor Porter V., Corona Rodríguez P., Longchong Ramos M.: Biopsia de médula ósea. Patrones morfológicos de las hemopatías y tumores sólidos en pediatría. *Rev Cubana de Pediatría*, Vol. 68, n. 3, 1996.
- Trebo M.M., Thorner P.S., Bowman W.P., Weitzman S.: Long-term survival of a stage 4 neuroblastoma patient despite persistent bone marrow disease following autologous bone marrow transplantation. *Medical and Pediatric Oncology*, 33, 585 – 587, 1999.
- Treuner J., Schilling F.H.: Neuroblastoma mass screening: the arguments for and against. *Europ J Cancer*, 31A(4), 565-568, 1995.
- Triche T.J., Ross W.G.: Glycogen-containing neuroblastoma with clinical and histological features of Ewing's sarcoma. *Cancer* 41, 1425-1432, 1978.
- Triche T.J., Askin F.B.: Neuroblastoma and the differential diagnosis of small- round blue-cell tumors. *Hum Pathol* 14, 569-595, 1983.
- Tuchman M., Lemieux B., Auray-Blais C., et al: Screening for neuroblastoma at 3 weeks of age: Methods and preliminary results from the Quebec neuroblastoma screening project. *Pediatrics* 86, 765-773, 1990.
- Tucker G.R.: Adrenocorticotrophic hormone in the aetiology and regression of neuroblastoma. *Medical Hypotheses* 59(2), 117-128, 2002.

- Turkel S.B., Itabashi H.H.: The natural history of neuroblastic cells in the fetal adrenal gland. *Am J Pathol* 76(2), 225-244, 1974.
- Uchino J., Hata Y., Kasai Y.: Stage IVs neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 13, 167-172, 1978.
- Uhlmann E.M., von Essen C.: Neuroblastoma-Neuroblastoma sympatheticum. *Pediatrics* 15, 402-411, 1955 1955.
- van Halteren HK, et al.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 1997.
- Visfeldt J.: Transformation of sympathicoblastoma into ganglioneuroma. *Acta Path Microbiol Scand* 58, 414-428, 1963.
- Wahl H.R., Craig P.E.: Multiple tumors of the sympathetic nervous system; report of case showing a distinct ganglioneuroma, neuroblastoma and cystic calcifying ganglioneuroblastoma. *Am. J. Pathol.*, 14, 797-808, 1938.
- White P.S., Thompson P.M., Seigfried B.A. et al.: Detailed molecular analysis of 1p36 in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 36, 37-41, 2001.
- Wiernik P.H.: Spontaneous regression of hematologic cancers. *Natl Cancer Inst Monogr*, 44, 35-8, 1976.
- Willis R.A.: Metastatic neuroblastoma in bone presenting the Ewing syndrome, with a discussion of Ewing's sarcoma". *Am. J. Pathol.*, 16, 317-331, 1940.
- Wittenborg M.H.: Roentgen therapy in neuroblastoma. A review of seventy-three cases. *Radiology*, 54, 679-688, 1950.
- Woods W.G., Tuchman M., Robison L.L. et al.: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 348, 1682-1687, 1996.
- Woods W., Gao R., Shuster J., et al.: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *The New England Journal of Medicine*. 346, 1041-1046, 2002.
- Wyatt G.M.: Abstract of discussion of Wyatt G.M. and Farber S.: Neuroblastoma sympatheticum. *Am. J. Roentgen*. 46, 485-496, 1941.
- Yamamoto K., Hanada R., Kikuchi A. et al.: Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 16, 1265-1269, 1998.
- Yamamoto K, Ohta S, Ito E, et al. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol* 20 (5), 1209-14, 2002.
- Yoneda A., Oue T., Imura K. Et al.: Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: A "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol* 36, 160-162, 2001.
- Yunis E.J., Walpusk J.A., Agostini R.M. et al.: Glycogen in neuroblastomas. *Am J Surg Patol* 3, 313, 1979.