

INCIDENZA DELLE NEOPLASIE IN ETA' PEDIATRICA

**120-150 nuovi casi/anno/1.000.000 di soggetti
di eta' < 15 anni
(40% nei primi anni di vita)**

**Nei paesi industrializzati, circa un bambino
su 600 sviluppa una neoplasia nei primi 14 anni
di vita**

EPIDEMIOLOGIA NEOPLASIE INFANTILI IN ITALIA

ATTESA → 145 casi/milione/anno in soggetti da 0-14 aa
(media)

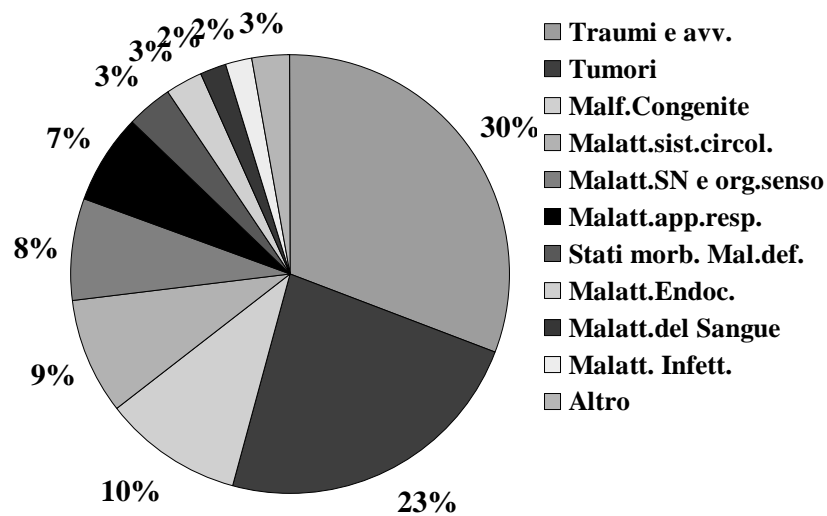
In **ITALIA** → 1300 nuovi casi / anno

In **CAMPANIA** → 154 nuovi casi / anno

| | |
|-----------------|---------|
| Provincia di NA | 87 casi |
| CE | 23 |
| SA | 27 |
| BN | 7 |
| AV | 10 |

Onc. Ped. - II Ateneo Napoli

CAUSE DI MORTE NEI BAMBINI CON ETA' TRA 1 E 14 ANNI (ISTAT)



INCIDENZA DELLE PIU' FREQUENTI NEOPLASIE INFANTILI

| Tipi di neoplasie | Nuovi casi/milione/anno | % |
|---------------------|-------------------------|----------|
| Leucemie | 33-48 | 40 circa |
| Tumori SNC | 23-30 | 22-29 |
| Neuroblastoma | 6.5-10.1 | 7-10 |
| Nefroblastoma | 5.5-7.1 | 5-10 |
| Linfomi NH | 4.5-9.3 | 7-10 |
| Linfomi H | 3.6-7.5 | 3-7 |
| Sarcomi parti molli | 6-8.8 | 6.5 |
| Tumori ossei | 4.6-6.2 | 5 |
| Retinoblastoma | 3 - 4 | 3 |
| Altri | 6.6-11.9 | 8 |

FREQUENZA RELATIVA DELLE PRINCIPALI FORME DI NEOPLASIE INFANTILI IN RAPPORTO ALLE FASCE DI ETÀ ED AL SESSO E LORO INCIDENZA (CASI REGISTRATI DALL'AIEOP NEL TRIENNIO 1989-1991)

| Diagnosi | FREQUENZA RELATIVA (%) | | | | | |
|-------------------------------------|------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| | 0-4 anni | | 5-9 anni | | 10-14 anni | |
| | maschi | femmine | maschi | femmine | maschi | femmine |
| Leucemie | 41,5 | 44,3 | 41,9 | 45,7 | 32,6 | 33,2 |
| LAL | 35,2 | 38,5 | 34,0 | 38,7 | 24,2 | 23,8 |
| LnLA | 4,8 | 4,9 | 7,1 | 6,5 | 7,7 | 7,0 |
| Altre | 1,5 | 0,9 | 0,8 | 0,5 | 0,7 | 2,4 |
| T. SNC | 8,1 | 8,9 | 12,5 | 12,7 | 11,9 | 10,7 |
| NBL | 18,0 | 16,3 | 2,6 | 3,0 | 1,2 | 1,5 |
| MH | 2,2 | 0,3 | 6,7 | 3,0 | 9,6 | 7,6 |
| LnH | 5,8 | 2,2 | 15,5 | 5,9 | 18,0 | 9,1 |
| SPM | 6,2 | 5,5 | 6,9 | 7,3 | 7,0 | 8,8 |
| T. ossei | 1,5 | 0,8 | 3,6 | 7,0 | 10,8 | 16,8 |
| T. renali | 7,1 | 9,6 | 4,6 | 7,6 | 1,2 | 1,5 |
| RTB | 2,1 | 4,2 | 0,2 | 0,5 | — | — |
| T. tiroide | — | 0,3 | — | — | — | 0,6 |
| Altri | 7,5 | 7,6 | 5,5 | 7,3 | 7,7 | 10,2 |
| INCIDENZA (anno/milione) | 183,3 | 154,3 | 106,0 | 82,5 | 74,3 | 60,3 |

LAL - leucemia acuta linfoblastica; LnLA - leucemia acuta non linfoblastica; T. SNC - tumori del sistema nervoso centrale; NBL - neuroblastoma; MH - malattia di Hodgkin; LnH - linfomi non Hodgkin; SPM - sarcomi delle parti molli; RTB - retinoblastoma.

PRINCIPALI DIFFERENZE TRA NEOPLASIE DEL BAMBINO E DELL' ADULTO

- **Differente derivazione** mesenchimale ed embrionaria vs epiteliale;
- **diversi tipi di neoplasia** : leucemie e linfomi vs tumori solidi;
- **diversa incidenza globale** ⇒ 3% di tutta la patologia oncologica;
- **sede di localizzazione** : t. emopoietico, linfatico, nervoso e renale vs app. digerente, genitale, respir.
- **screening** : non praticabile o inefficace ad eccezione che per neuroblastoma
- **risposta terapeutica globale** : più favorevole (più elevate % guarigione)

DIAGNOSI PRECOCE → DIFFICILE

- ☀️ sintomi relativamente non specifici e spesso riportabili ad altre patologie più comuni
- ☀️ pochi markers tumorali
- ☀️ impossibilità di effettuare screening

SFIDA → Individuare precocemente i sintomi ed i segni d'esordio di una neoplasia

**QUALI SONO I SEGNI CHE POSSONO
INDURRE PIU' FREQUENTEMENTE A
CONSULTARE L'ONCOLOGO PEDIATRA?**

**FEBBRE LINFOADENOPATIE
MASSE ADDOMINALI O MEDIASTINICHE
DOLORI OSSEI NODULI SOTTOCUTANEI
SINTOMI NEUROLOGICI
PUNTO DI RIFERIMENTO**



PEDIATRA DI BASE

Sintomi di esordio

Variabili in rapporto ai diversi tipi di neoplasia

- **Rilievo di una massa**
- **Sintomi direttamente legati alla neoplasia**
(anemia, linfadenopatia ,epatosplenomegalia,
porpora,ematuria, etc)
- **Sintomi aspecifici correlati alla neoplasia**
(febbre,astenia,anoressia,calo ponderale,dolori
ossei etc)

Segni e sintomi di esordio delle più frequenti neoplasie infantili e loro diagnosi differenziale

| Segni e sintomi | Patologie non neopl | Neoplasie |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Linfoadenopatia | infezioni | Linfomi, leucemie |
| Dolore osseo con tumefazione | infezioni | Tumori ossei |
| Massa addominale | cisti renali, stipsi | T. Wilms'-NB |
| Massa mediastinica | infezioni, cisti | Linfomi-NB |
| Manifestazioni emorragiche, porpora | coagulopatie, pat. piastriniche | Leucemie |
| Epatosplenomegalia | infezioni | Leucemie, linfomi |
| Massa sottocutanea | traumi, fibroma | T. Wilms'-NB |

DIAGNOSTICARE UNA NEOPLASIA

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

(cooperazione di numerose figure professionali aduse ad operare insieme)

Qualità della diagnosi ⇒

diagnosi
tempestiva, accurata
e completa



Momento fondamentale del miglioramento della prognosi delle neoplasie infantili

Iter diagnostico nelle neoplasie infantili

- **Anamnesi accurata (sia personale che familiare);**
- **Esame clinico completo con attenta valutazione dei segni e sintomi ;**
- **Programmazione adeguata, precisa e razionale di esami strumentali, ematologici e bioumorali;**
- **Conferma citologica e/o istopatologica.**
- **Caratterizzazione biologica e/o molecolare;**

Anamnesi personale

Indagare accuratamente su:

- **epoca di comparsa, durata, severità ed eventuali modifiche della sintomatologia riferita;**
- **eventuale presenza di malformazioni congenite e/o di malattie genetiche.**

Anamnesi familiare

Ricercare accuratamente su:

- **neoplasie familiari;**
- **assunzione di farmaci (es. estrogeni, alchilanti) e/o esposizione a radiazioni ionizzanti da parte della madre in gravidanza;**
- **fattori ambientali ed occupazione dei genitori**
- **malattie genetiche nella famiglia.**

Malattie genetiche ad aumentato rischio di neoplasie

- Facomatosi - S.neuroectodermiche } Tumori cerebrali, SPM, Leucemie.
- Disordini metabolici ⇒ Tumori epatici
- Immunodeficienze ⇒ Leucemie , Linfomi
- Patologia da instabilità cromosomica } Leucemie, tumori cutanei, ovarici ,epatici
- Patologie cromosomiche ⇒ Leucemie

Valutazione clinica

Esame clinico completo e sistemico con particolare riguardo alle sedi di riferimento dei sintomi e con:

- Ricerca di eventuali linfadenopatie, masse e/o tumefazioni a carico di tessuti molli o osso;
- Palpazione bimanuale dell'addome con valutazione degli organi ipocondriaci ed eventuale esplorazione rettale;
- Misurazione dei diametri delle eventuali masse presenti;
- Controllo neurologico.

DIAGNOSTICA BIO-UMORALE ED EMATOLOGICA

- ☆ Valutazione emato-midollare completa
- ☆ Bilancio epatico , renale, ionogramma, profilo coagulativo
- ☆ Markers tumorali specifici ed aspecifici:
Catecolamine urinarie, NSE, Ferritina, α 1-fetoproteina,
Beta-HCG, LDH , VES, Fosfatasi alcalina ect
- ☆ Assetto immunologico

Marcatori tumorali utilizzati nella diagnostica delle neoplasie infantili

- Alfa 1-fetoproteina $\left\{ \begin{array}{l} \text{Tumori a cellule germinali} \\ \text{Tumori epatici} \end{array} \right.$
- NSE, Ferritina
AVM e AOV $\left\{ \begin{array}{l} \text{Neuroblastoma} \\ \text{Tumori neurogenici} \end{array} \right.$
- Fosfatasi alcalina \Rightarrow Tumori ossei

CONFERMA CITOLOGICA e/o ISTOLOGICA

Momento fondamentale dell'iter diagnostico

Leucemie

Agoaspirato midollare

Tumori Solidi

Biopsia o escissione della massa

- * Esame morfologico
- * Esame citochimico
- * Tipizz. immunofenotipica
- * Citogenetica e studi di biologia molecolare
- * Microscopia tradizionale
- * Microscopia elettronica
- * Immunoistochimica
- * Caratt. biologico-molecolare

NB Talvolta la diagnosi può ottenuta dall'esame citologico del versamento pleurico o ascitico

BIOLOGIA MOLECOLARE E CITOGENETICA

Oncogeni localizzati in prossimità di traslocazioni cromosomiche caratteristiche di alcune neoplasie pediatriche

| Oncogene | Alterazione cromosomica | Neoplasia |
|-----------------|-----------------------------|-------------------|
| Myc | t(8;14) (q24;q32) | Linfomi nonH-B |
| MLL/AF4;E2a/pbx | t(4;11) t(1;19) | LLA |
| bcr/abl | t(9;22)(q 34;q11) | LMC |
| Pml/Rar alfa | t(13;17) | LA Promielocitica |
| N-Myc | Cromosoma 2 delezione 1p | Neuroblastoma |
| rel | t (2;11) (q37;q14) | Rabdomiosarcoma |
| ets | t (11;22) (q24;q12) | S.di Ewing ,PNET |
| TW1/TW2 | delezione 11p | T.Wilms |

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

RADIOLOGIA CONVENZIONALE

- Radiografie standard;
- Indagini con mezzi di contrasto (per via orale o e.v.)
urografia, angiografia, indagini con bario,
linfografia, pneumografie, fluorografia, etc

METODICHE DI IMAGING PIU' UTILIZZATE NELLA DIAGNOSTICA ONCOLOGICA

- Tomografia assiale computerizzata ⇒ TAC
- Risonanza magnetica nucleare (RMN); TAC spirale;
- Ultrasonografia (US)
- Medicina nucleare (con l'impiego di radioisotopi diversi a seconda della patologia sospettata e degli organi che si vogliono studiare):
 - Scintigrafie funzionali con Tc 99 MDP, con Gallio, con Octreotide, con Tallio, con MIBG I¹³¹ o I¹²³, F¹⁸-FDG-PET etc

CONCLUSIONI DIAGNOSTICHE

**DIAGNOSI
COMPLETA**



**STADIAZIONE
GLOBALE**

- Conferma diagnosi
- Estensione topografica
- Caratterizzazione biologica



TERAPIA INDIVIDUALIZZATA



**Associazione
Italiana di
Ematologia ed
Oncologia
Pediatria**

- Diffusione protocolli terapeutici
- Registrazione casistica nazionale
- Costruzione rete nazionale dei Centri

AIEOP (1981)

Rete oncologica pediatrica

**60 Centri Oncologici, distribuiti sull'intero
territorio nazionale**

AIEOP 2001

Processo di revisione → Nuovo regolamento

- Migliorare la *qualità dell'assistenza* anche attraverso una *ridefinizione* ed un *accreditamento* dei Centri di Oncologia Pediatrica

Onc. Ped. - II Ateneo Napoli

ORGANIZZAZIONE DELL'ONCOLOGIA PEDIATRICA SUL TERRITORIO

Centri di Oncologia Pediatrica

- \ **Omogeneità degli interventi terapeutici
(riduzione della migrazione)**
- \ **Aggiornamento e scambi di informazione
(programmi educativi)**
- \ **Maggiore qualificazione del personale infermie-
ristico**

Onc. Ped. - II Ateneo Napoli

Progressi terapeutici in Oncologia pediatrica



Miglioramenti delle strutture assistenziali

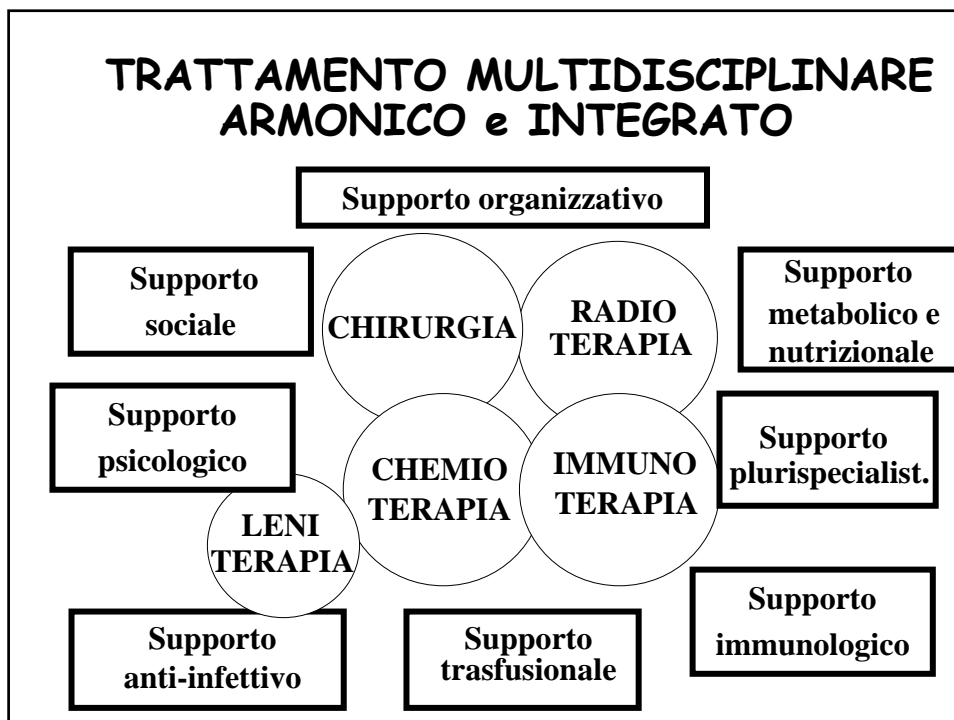


Realizzazione di ricerche e di trattamenti un tempo riservate a poche strutture altamente specializzate



Centri Oncologici Pediatrici dell'AIEOP

TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE ARMONICO e INTEGRATO



| STRATEGIA TERAPEUTICA MULTIDISCIPLINARE | | |
|---|---|---|
| Modalità | Vantaggi | Svantaggi |
| Chirurgia | <ul style="list-style-type: none">- Asporta la massa tumorale, anche se grande, a volte in modo completo | <ul style="list-style-type: none">- Dà solo un controllo locale- Può essere distruttiva e deturpante- A volte è rischiosa per la vita del paziente |
| Radioterapia | <ul style="list-style-type: none">- Può distruggere masse tumorali, anche grandi, non resecabili | <ul style="list-style-type: none">- Controllo solo locale- Limitata dalla compromissione delle funzioni vitali degli organi (fegato, reni, polmoni)- Di solito non può essere ripetuta- È responsabile di danni tardivi- È oncogenica |
| Chemioterapia | <ul style="list-style-type: none">- Colpisce le cellule in ogni distretto corporeo- Si può somministrare per lungo tempo | <ul style="list-style-type: none">- Non agisce sulle cellule tumorali a riposo- Riduce ma non distrugge grandi masse tumorali- Ha effetti tossici immediati talvolta gravi- È oncogenica |

CHEMIOTERAPIA

Inizialmente utilizzata in modo empirico !

- Dopo trattamento chirurgico e/o radiante → CT adiuvante
- Prima della chirurgia o in sostituzione ad essa → CT neo-adiuvante
- Attualmente i più moderni regimi di trattamento prevedono l'impiego di dosi più elevate di farmaci somministrate nel più breve tempo possibile (concetto di dose-intensità)
- Migliore utilizzazione degli antiblastici già noti, in rapporto alla cinetica cellulare (↑ efficacia ↓ tossicità)

LIMITI DELLA CHEMIOTERAPIA

- ❖ Basso indice terapeutico
- ❖ Difficoltà di distruggere le cellule in Go
- ❖ Mancanza di agenti che distruggano selettivamente le cellule neoplastiche
- ❖ Distruzione di cellule immunocompetenti normali
- ❖ Farmaco-resistenza da parte delle cellule tumorali
- ❖ Santuari anatomici di farmaco-resistenza

CHEMIOTERAPIA

- Migliore utilizzazione di antiblastici già noti
- Utilizzazione di antiblastici di nuova sintesi
- Chemioterapia loco-regionale

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

- Trapianto di midollo, infusione di cellule staminali periferiche
- Immunoterapia (interleukine, interferoni, etc....)
- Impiego di anticorpi monoclonali, di antiangiogenetici etc....
- Farmaci differenzianti (ac. Retinoico)

Onc. Ped. - II Ateneo Napoli

CHIRURGIA

- Non sempre necessaria o da attuarsi come primo momento terapeutico
- Talvolta viene utilizzata solo per la diagnosi patologica (biopsia), per l'esplorazione di organi possibili sedi di metastasi, per il restaging
- Chirurgia delle metastasi
- Protezione di strutture normali dalle irradiazioni
- Posizionamento di cateteri endoatriali etc.

Onc. Ped. - II Ateneo Napoli

RADIOTERAPIA

- In passato impiegata per il controllo locale del tumore → post-chirurgica
- Attualmente revisione continua delle dosi, dei tempi, dei campi e della necessità dell'impiego in rapporto al tipo di tumore e/o di chirurgia effettuata, all'istologia ed allo stadio della neoplasia
- TBI nella terapia di condizionamento pre-trapianto
- Impiego a scopo profilattico (ad es LLA)
- Impiego a scopo palliativo

Onc. Ped. - II Ateneo Napoli

TERAPIA DI SUPPORTO

- SUPPORTO** } ○ antiinfettivo { Antibiotici, antimicotici,
antivirali, fattori di
crescita granulocitaria
- nutrizionale
- trasfusionale
- Terapia antiemetica
 - Terapia antidolorifica
 - Sostegno psicologico

Onc. Ped. - II Ateneo Napoli

Danni tardivi secondari alla terapia

- Accrescimento e sviluppo
- Sistema endocrino
- Sistema nervoso centrale
- Apparato cardiovascolare e respiratorio
- Apparato gastroenterico, fegato, rene
- Apparato genitale e riproduttivo

Oncogenesi

Teratogenesi

*Necessità di sorveglianza e di follow-up periodici
dopo la sospensione delle cure ⇒ C.O.P e PdF*

