

Caserta, 4/03/04

IL BAMBINO ONCOLOGICO

Approccio clinico-diagnostico

Fiorina Casale

Oncologia Pediatrica

Dipartimento di Pediatria. 2 ° Ateneo Napoli

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

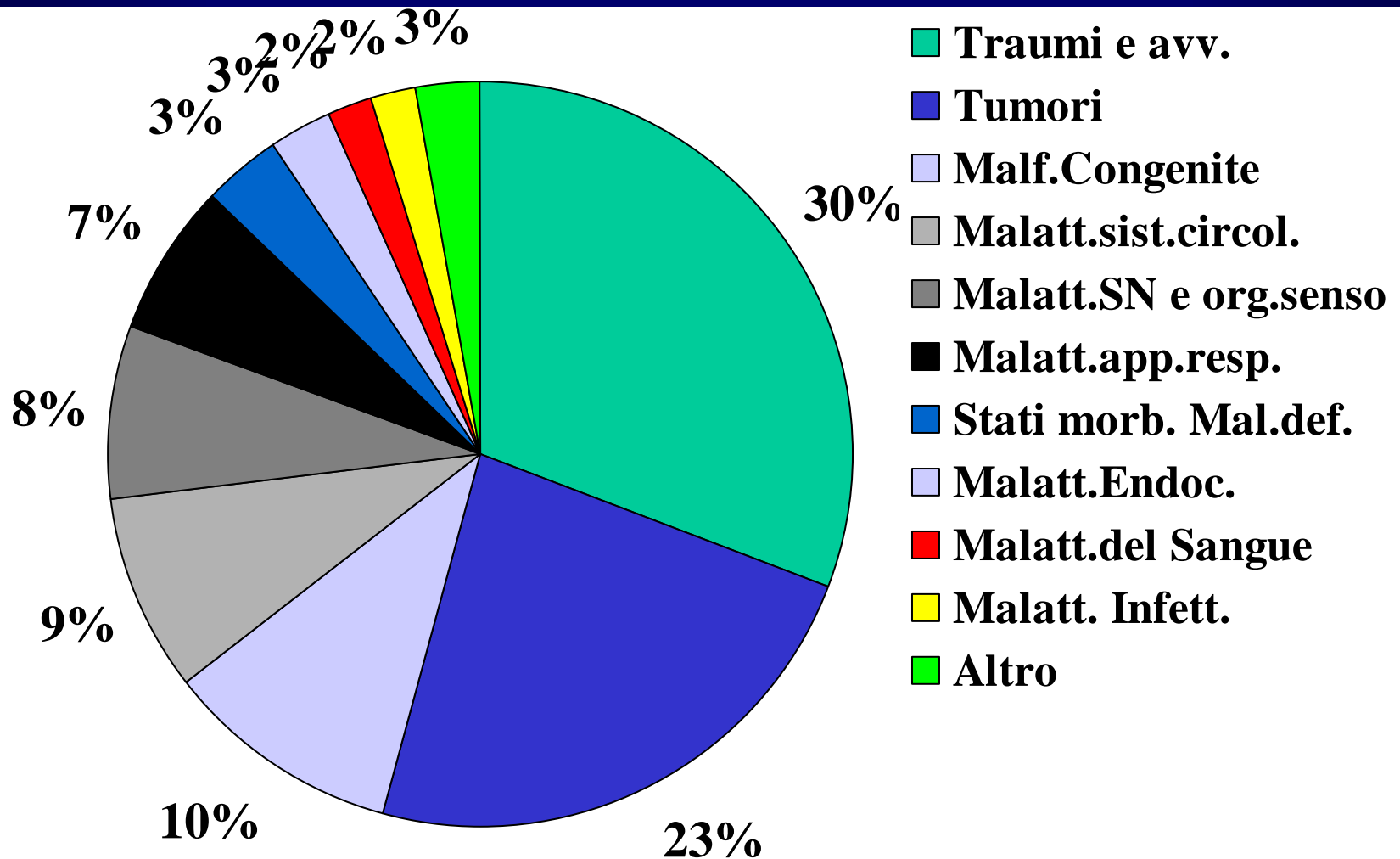
ATTESA → 140 casi/milione/anno in soggetti da 0-14 aa
(media)

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

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)**

<i>Diagnosi</i>	FREQUENZA RELATIVA (%)					
	<i>0-4 anni</i>		<i>5-9 anni</i>		<i>10-14 anni</i>	
	<i>maschi</i>	<i>femmine</i>	<i>maschi</i>	<i>femmine</i>	<i>maschi</i>	<i>femmine</i>
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)

Sospetto clinico di neoplasia



**Stretta collaborazione
tra**

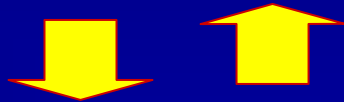


Pediatra di base

Oncologo pediatra

**Concrete possibilità di guarigione nel
65-70% dei pazienti**

Indice di sospetto per tumore
dell'oncologo pediatrico ↑



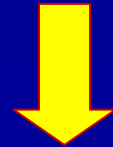
Indice di sospetto per tumore
del pediatra di famiglia ↓

Difficoltà da parte del pediatra di famiglia a prendere in considerazione la diagnosi di neoplasia sia per la rarità di tali patologie che per la presenza di sintomi clinici molto spesso subdoli ed aspecifici.

PEDIATRA DI FAMIGLIA*



SOSPETTO DIAGNOSTICO DI NEOPLASIA



INVIO AL CENTRO ONCOLOGICO

*

ONERE DELLA PRECOCITA' DELLA DIAGNOSI

**Primo dei momenti di collaborazione tra
pediatria di famiglia ed oncologo pediatra**

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

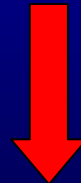
LINFOADENOPATIE

MASSE ADDOMINALI O MEDIASTINICHE

DOLORI OSSEI

NODULI SOTTOCUTANEI

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, linfoadenopatia ,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

Ricerca 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 } 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**  Tumori a cellule germinali
Tumori epatici
- **NSE, Ferritina
AVM e AOV**  Neuroblastoma
Tumori neurogenici
- **Fosfatasi alcalina** → 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 prossimita' 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 I 131 o 123, F18-FDG-PET etc

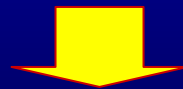
CONCLUSIONI DIAGNOSTICHE

**DIAGNOSI
COMPLETA**



**STADIAZIONE
GLOBALE**

- **Conferma diagnosi**
- **Estensione topografica**
- **Caratterizzazione biologica**



TERAPIA INDIVIDUALIZZATA

TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE ARMONICO e INTEGRATO

Supporto organizzativo

**Supporto
sociale**

CHIRURGIA

**RADIO
TERAPIA**

**Supporto
metabolico e
nutrizionale**

**Supporto
psicologico**

**CHEMIO
TERAPIA**

**IMMUNO
TERAPIA**

**Supporto
plurispecialist.**

**LENI
TERAPIA**

**Supporto
anti-infettivo**

**Supporto
trasfusionale**

**Supporto
immunologico**

OBIETTIVI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

```
graph TD; A[GUARIGIONE CLINICA E BIOLOGICA] --- B[BUONA QUALITA' DI VITA]; B --- C[EQUILIBRIO PSICO-FISICO]; C --- D[EUBIOSIA]
```

GUARIGIONE CLINICA E BIOLOGICA

BUONA QUALITA' DI VITA

EQUILIBRIO PSICO-FISICO

EUBIOSIA

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

Oncogenesi

Chemioterapia
Radioterapia

Situazione
genetica ed
immunitaria

Storia
naturale della
malattia

II tumore

Osteosarcomi, tumori delle parti molli, carcinoma della tiroide, leucemie, linfomi

• Periodo di latenza : **2-20 anni**

• Incidenza : **12%**

Meadows-LEGS

Chemioterapia

Radioterapia

Teratogenesi

- Maggiori danni durante l'organogenesi (nell'80% dei casi malformazioni del SNC)
- Aborto terapeutico nel I trimestre (se esposizione a 2,5 Gy o assunzione di citostatici)
- Su 293 nati da 146 lungo sopravvivenuti (84 M-62 F) non si è rilevato un eccesso di anomalie congenite o di altre patologie (Li)



Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica

- 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

Oncoematologia Pediatrica

Linee Guida

G.U. 18/6/1999

§ Medici /Pediatri di Base

(Assistenza Sanitaria di Base e Specialistica)

§ Unità Satelliti

(Assistenza Integrata in Presidi, Aziende USL e Ospedaliere)

§ Centri Oncoematologici Pediatrici di Riferimento

§ Centri Oncoematologici Pediatrici di Rif. Regionale

(Assistenza Integrata in Aziende Ospedaliere e/o Policlinici Universitari)

CAMPANIA
Centri AIEOP

(Na 1 - Na 2 - O.Paus - O.Ann - O.Card)

Na 1 - II Ateneo (CORR)

Tumori solidi e Leucemie, eccetto tumori SNC

Na 2 - Ateneo Federiciano

Prevalentemente tumori SNC

Ospedale Pausilipon

Leucemie - Trapianto di Midollo

Onc. Ped. - II Ateneo Napoli

EPIDEMIOLOGIA NEOPLASIE INFANTILI

Evento raro nella patologia pediatrica
3 % di tutte le neoplasie

ATTESA → 140 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

I[^] causa di morte per malattia dopo gli incidenti (esclusa
l'età neonatale)

SEQUENZIALITA' DELLE TAPPE VERSO LA GUARIGIONE BIOLOGICA

- Scomparsa di ogni segno clinico e strumentale di malattia



- Raggiungimento del punto, dopo la sospensione delle cure, in cui il rischio di ricaduta è minimo o nullo
(lungosopravvivenza)



- Normalità di sviluppo fisiologico, auxologico, neurologico, con assenza di sequele o menomazioni.



Guarigione biologica

FATTORI PROGNOSTICI ALL'ESORDIO CLINICO

Estensione e sede della massa tumorale:

*Stadio - Blasti circolanti - Linfadenomegalie
Splénomegalia - Epatomegalia - Metastasi - ecc.*

Caratteristiche biologiche e citologiche:

*Morfologia - Grading - Istotipo - Fenotipo immunologico
Cariogramma - Profilo genico - ecc. ecc.*

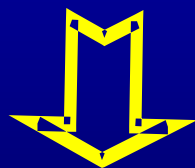
Caratteristiche dell'ospite:

*Età - Sesso - Situazione immunitaria - Familiarità -
ecc.*

ASPETTATIVE DI VITA E STRATEGIA TERAPEUTICA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

Quota di guarigione > 80%

- LAL basso rischio
- T.Wilms I-II stadio
- Neuroblastoma I-II stadio
- LNH I-II stadio
- MH I-II stadio

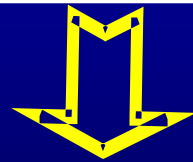


L'obiettivo attuale dei protocolli è la **riduzione della tossicità** attraverso l'alleggerimento del trattamento

ASPETTATIVE DI VITA E STRATEGIA TERAPEUTICA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

Quota di guarigione dal 30 all'80%

- LAL medio alto rischio
- Tumori ossei
- LAM (standard e alto rischio)-T.Wilms' III-IV stadio
- Tumori SNC
- LNH III-IV stadio
- Sarcomi tessuti molli
- MH III-IV stadio



L'obiettivo attuale è l'aumento della quota di guarigione attraverso il miglioramento dei protocolli e della metodologia di ricerca clinica controllata su grandi gruppi di pazienti

ASPETTATIVE DI VITA E STRATEGIA TERAPEUTICA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

Quota di guarigione < 30%

- Neuroblastoma III-IV stadio
- LAL altissimo rischio
- Sarcoma di Ewing ad Alto Rischio
- *Resistenza, recidiva*



L'obiettivo attuale è l'aumento della quota di guarigione attraverso l'attivazione di studi sperimentali su selezionati gruppi di pazienti

