



UNIVERSITÀ DI PISA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

***I tumori nel primo anno di vita:***  
*aspetti generali e casi clinici osservati presso*  
*l'U.O. Oncoematologia pediatrica dell'Azienda*  
*Ospedaliero-Universitaria Pisana*

La candidata

Federica Silvestri

Il relatore

Dott. Claudio Favre

Anno Accademico 2009/2010

# INDICE

Le caratteristiche del bambino nel primo anno di vita ..... pag. 4

## I TUMORI NEL PRIMO ANNO DI VITA: ASPETTI GENERALI

Epidemiologia .....pag. 7

Eziologia e diagnosi ..... pag. 10

Gestione e cura ..... pag. 12

· Chirurgia ..... pag. 12

· Radioterapia ..... pag. 13

· Chemioterapia .....pag. 15

· Controllo del dolore e terapia di supporto ..... pag. 17

## NEOPLASIE SPECIFICHE: GENERALITÀ E ASPETTI PECULIARI

### PER I PAZIENTI NEL PRIMO ANNO DI VITA

neuroblastoma .....pag. 20

leucemia acuta ..... pag. 22

tumori cerebrali ..... pag. 26

tumori renali ..... pag. 29

retinoblastoma .....pag. 31

tumori rari (epatoblastoma, tumori dei tessuti molli) .....pag. 32

## CASISTICA CLINICA

pazienti e metodi ..... pag. 34

risultati ..... pag. 38

tabella riassuntiva dello studio ..... pag. 39

discussione ..... pag. 44

casi clinici peculiari ..... pag. 45

CONCLUSIONI ..... pag. 53

BIBLIOGRAFIA ..... pag. 55

## **Le caratteristiche del bambino nel primo anno di vita**

Il bambino nel primo anno di vita ha caratteristiche fisiche, nutrizionali e comportamentali peculiari.

La dieta in questo periodo è essenzialmente costituita dal latte, materno o artificiale, con un fabbisogno calorico che varia con l'età, da 100/110 cal/kg/die nel primo trimestre a 80 cal/kg/die al terzo trimestre; il fabbisogno idrico è notevolmente maggiore rispetto all'adulto (140 ml/kg/die vs 50ml/kg/die), e questo è dovuto al fatto che il lattante ha perdite aumentate a causa della perspiratio insensibilis (superficie corporea maggiore e frequenza respiratoria più elevata), della difficoltà a concentrare le urine, dell'aumentata escrezione tramite le feci, con il risultato che il ricambio idrico è 4-5 volte maggiore rispetto all'adulto; la diuresi normalmente è 2-4 ml/kg/ora.

Nei primi 12 mesi di vita il bambino è protagonista di un notevole sviluppo motorio e cognitivo, che gli permette di imparare a relazionarsi con i genitori e con l'ambiente esterno. Un neonato vede, sente, ascolta, gusta, prova sensazioni di dolore e piacere;

si impegna a controllare i movimenti nello spazio, ad organizzarsi in flessione e sulla linea mediana, impara a controllare la posizione della testa, esplora il proprio corpo e quello della mamma, sa trovare il capezzolo, riesce a regolare la propria temperatura, matura un ritmo giorno-notte; impara ad attirare l'attenzione anche con il pianto e lo sa modulare per le diverse richieste. Con lo scorrere dei mesi acquisisce la capacità di stare seduto, di gattonare e poi camminare, di afferrare gli oggetti e riconoscerli; impara a localizzare i suoni e ad imitarli, riconosce la voce umana, in particolare quella della mamma, e si assiste allo sviluppo dell'"integrazione sensoriale", ovvero la capacità di integrare ciò che vede con ciò che sente e

gusta, o con le sensazioni che prova. Al compimento del primo anno il bimbo riesce a comprendere il significato di molte parole e a riprodurre alcune, come “mamma” e “papà”, risponde a comandi semplici, esplora l’ambiente circostante grazie alla possibilità di spostarsi autonomamente e di prendere oggetti con la “pinza” pollice-indice, la sua memoria si incrementa e riesce a ricordare esperienze passate.

Ovviamente esiste una notevole variabilità individuale in questo percorso di accrescimento, che non deve allarmare i genitori, se non quando si presentino situazioni particolarmente gravi, come, ad esempio, l’incapacità di tenere sollevata la testa dopo i 6 mesi, o un ritardo di crescita marcato protratto nel tempo.

Il medico deve riconoscere una situazione patologica nel lattante, il cui stato di salute deve essere “interpretato”, per l’impossibilità da parte del bambino di comunicare apertamente una condizione di malessere. I segni e i sintomi nei piccoli sono più sfumati rispetto ai bimbi più grandi, spesso sono aspecifici e riscontrabili in diverse patologie: alcuni campanelli d’allarme sono il rifiuto del cibo, irritabilità alternata a sopore, crisi di pianto improvvise, iperestesia cutanea; la febbre può mancare nel neonato, anche in corso di setticemia, per immaturità della termoregolazione. Si deve porre attenzione alla semeiotica del sistema cardio-circolatorio, ricordando che i parametri variano notevolmente con l’età, per cui si parla di bradicardia se la frequenza cardiaca è minore di 80 bpm, e di tachicardia se è superiore a 180 bpm; anche la frequenza respiratoria è maggiore rispetto all’adulto, e si ha tachipnea se gli atti respiratori sono più di 60/min; anemia e ipo-ossigenazione possono manifestarsi con cute pallida e marezzata, e può mancare la cianosi, evidente in caso di ipossemia grave con saturazione di ossigeno <85%; lo stato delle fontanella anteriore può essere alterato, ad esempio risulta depressa se il bambino è disidratato, ma

può essere anche bombata o diastatica per ipertensione endocranica; un ritardo importante nella crescita deve sempre far sospettare una malattia sottostante.

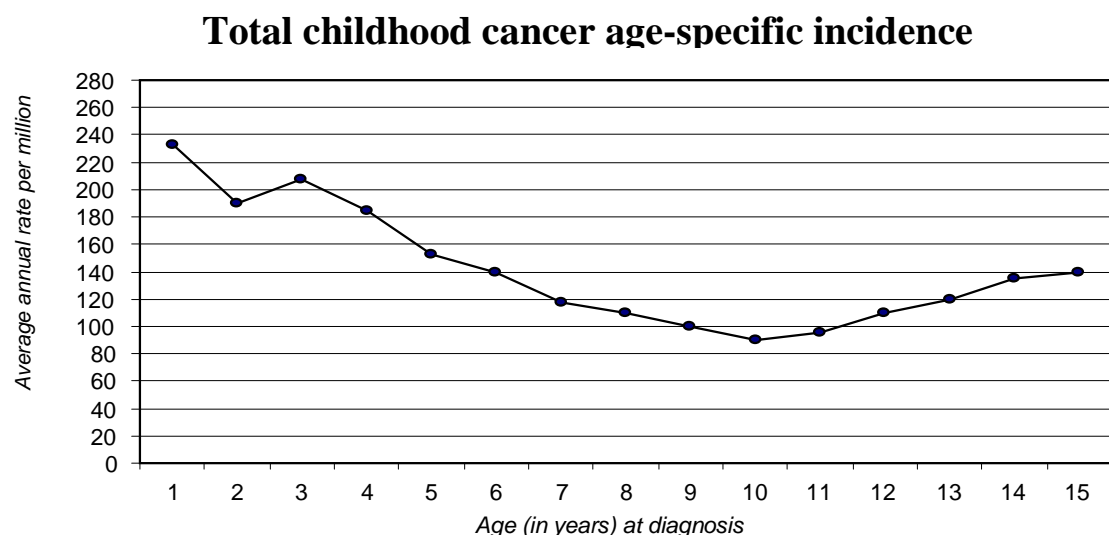
Questa esposizione, per quanto lacunare e sintetica, vuole evidenziare l'unicità del lattante sia nello sviluppo fisiologico che in corso di patologia, e la conseguente necessità di porre la massima attenzione quando si interviene su bambini molto piccoli durante una malattia; tutto ciò è notevolmente amplificato in una situazione rara, quanto drammatica, qual è il cancro.

# I tumori nel primo anno di vita: aspetti generali

## Epidemiologia

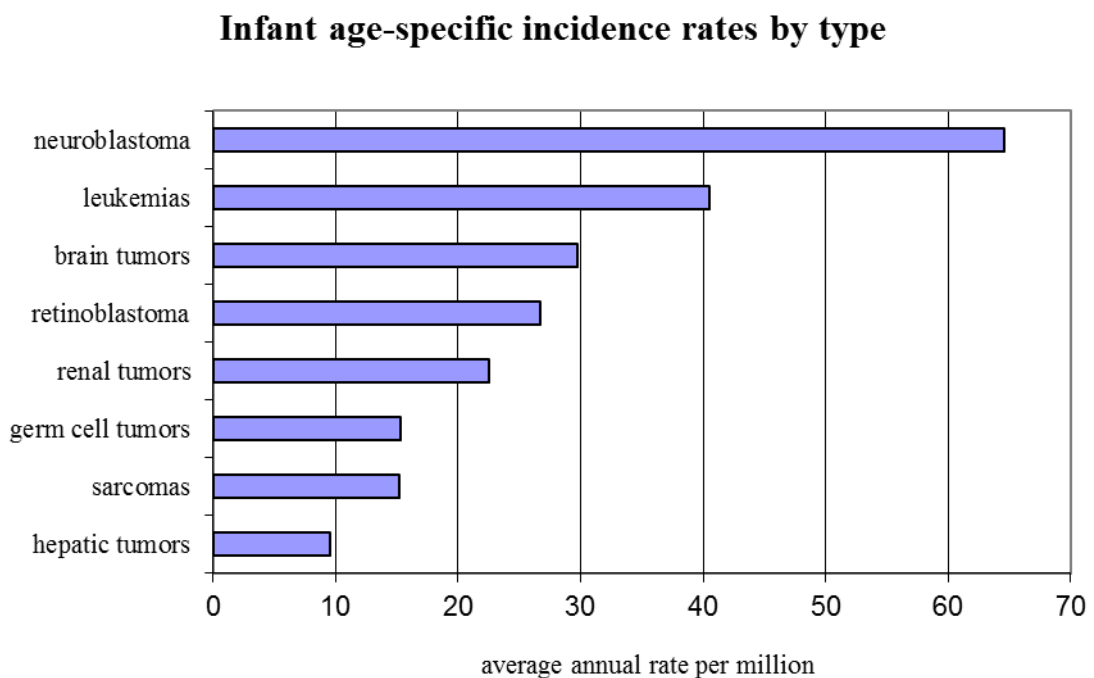
L'incidenza dei tumori in questa fascia d'età è bassa rispetto al popolazione generale, e la diagnosi di cancro nel lattante è rara, anche se è stato evidenziato un aumento di nuovi casi negli ultimi anni; un pediatra di libera scelta può incontrare nell'arco della sua carriera uno o nessun lattante malato di cancro (e circa 3 casi nella totalità dei pazienti); tuttavia questa possibilità esiste e deve essere vagliata al momento della diagnosi differenziale, perché il riconoscimento e la cura precoce possono migliorare la prognosi.

Secondo dati raccolti nel programma SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), forniti dal National Cancer Institute e riguardanti la popolazione statunitense, l'incidenza di questa patologia in bambini più piccoli di un anno è di 230 casi per milione di bambini e rappresenta il 10% di tutte neoplasie diagnosticate al di sotto dei 15 anni; il picco d'incidenza del cancro tra i bambini si verifica proprio in questo periodo.



**Figura 1:** Il grafico mostra l'incidenza dei tumori pediatrici per fascia d'età.

Il tipo di tumore più comune è il neuroblastoma, che comprende il 28% dei casi, seguito dalle leucemie, circa il 17%, e dai tumori del sistema nervoso centrale, 13%; tra le leucemie la più frequente risulta la leucemia linfoblastica acuta, mentre gli astrocitomi e altri gliomi (combinati) costituiscono metà delle neoplasie cerebrali, seguiti dal medulloblastoma e dall'ependimoma. Troviamo poi in ordine decrescente il retinoblastoma, i tumori renali, i tumori a cellule germinali, i tumori dei tessuti molli (rabbdomiosarcoma), l'epatoblastoma ed altre neoplasie, che risultano assai rare nella prima infanzia.

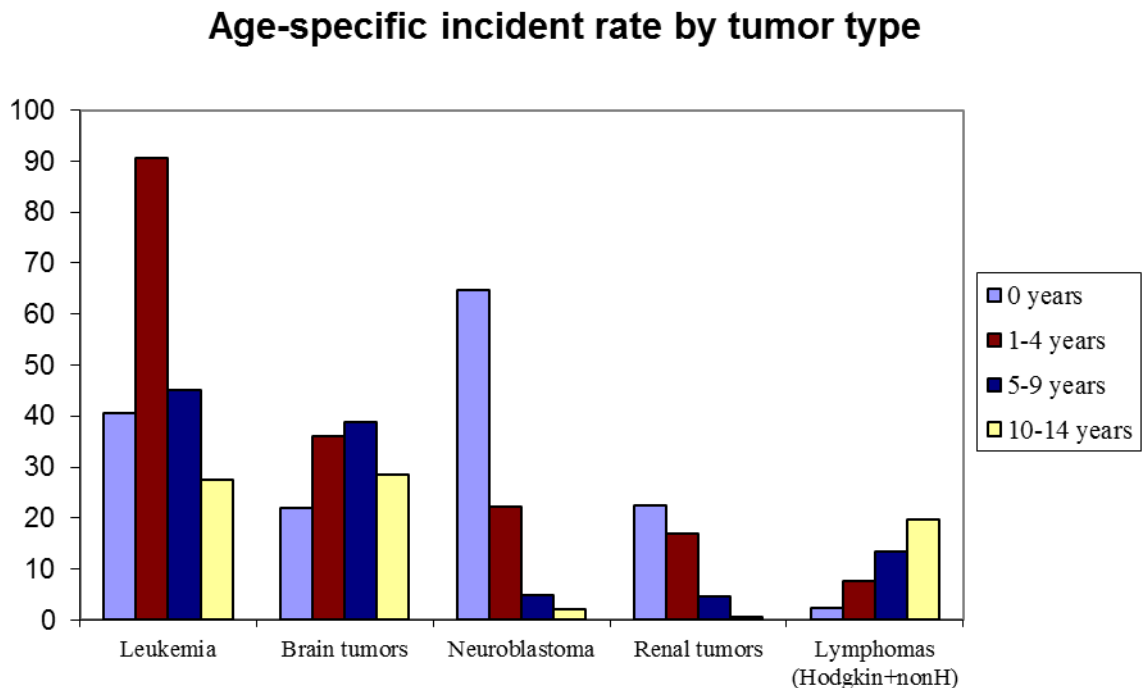


**Figura 2:** il grafico mostra l'incidenza dei vari tipi di tumore in nuovi casi per milione di bambini di età < 1 anno.

Esiste una differenza nella distribuzione percentuale dei diversi tipi di tumore in questi bambini rispetto alle successive fasce d'età. L'incidenza di leucemia cresce notevolmente nella seconda infanzia, e aumentano le diagnosi di linfoma (Hodgkin e non-Hodgkin), praticamente assenti nei



lattanti; diminuisce drasticamente l'incidenza del neuroblastoma, e dei tumori renali (tumore di Wilms).



**Figura 3:** Incidenza secondo l'età dei diversi tipi di tumore, espressa in numero di nuovi casi/milione/anno.

Il tasso di incidenza tra le femmine è leggermente superiore a quello nei maschi, e ciò è degno di nota perché la prima infanzia rappresenta l'unica fascia d'età, nei pazienti <15 anni, in cui la percentuale di nuovi casi nella bambine non è inferiore rispetto a quella maschi, come invece accade, anche se con alcune eccezioni, nei pazienti .più grandi.

Inoltre esiste una sostanziale discrepanza nei tassi di incidenza tra razza bianca e nera per le neoplasie della prima infanzia; in generale i bambini bianchi hanno un rischio maggiore di ammalarsi, con un tasso medio d'incidenza superiore del 40% rispetto ai bambini di razza nera, e questo si evidenzia soprattutto in alcuni tipi di neoplasia, ovvero nei tumori cerebrali, nelle leucemie e nel neuroblastoma.

La sopravvivenza generale di questi pazienti è minore rispetto ai bambini più grandi, con risultati a 5 anni che mostrano differenze sostanziali tra i due gruppi; ad esempio, la leucemia linfoblastica acuta ha in generale un tasso di sopravvivenza a 5 anni >70%, mentre nei bimbi di età <1 anno è circa la metà, e non sono migliori i dati per gli altri tipi di tumore. L'eccezione a questa triste regola è il neuroblastoma, la cui comparsa precoce ha una prognosi decisamente migliore rispetto ad una diagnosi più tardiva, e la sopravvivenza è molto buona anche per il tumore di Wilms e il retinoblastoma.

### **Eziologia e diagnosi**

L'eziologia del cancro nei lattanti non è nota, ma sicuramente la suscettibilità genetica ha un ruolo importante, considerando anche il fatto che bambini così piccoli hanno un periodo d'esposizione ad eventuali agenti ambientali breve; alcune anomalie genetiche sono state associate alla comparsa di tumore in questi pazienti, ed è stato visto che l'insorgenza di neoplasie in sindromi familiari, ad esempio nel retinoblastoma, avviene ad un'età più precoce rispetto ai casi sporadici, segno che mutazioni dei geni coinvolti, ereditate dai genitori, accelerano il processo di carcinogenesi. Esempi di alterazioni di frequente riscontro nel cancro infantile sono la mutazione puntiforme 11q23 (gene MLL) nella leucemia linfoblastica acuta, amplificazione del gene *N-myc* nel neuroblastoma, anomalie nei geni WT1 e RB1 frequentemente associate al tumore di Wilms e al retinoblastoma.

Evidenze cliniche e molecolari, come la regressione spontanea o la citodifferenziazione di tumori insorti nei primi mesi di vita, suggeriscono che tali anomalie possano riguardare geni implicati durante l'embriogenesi,

e che un'attivazione o soppressione di tali sequenze possa portare alla comparsa del cancro.

Oltre all'aspetto molecolare, ci sono altri fattori potenzialmente coinvolti nella comparsa di tumore nei primi mesi di vita, e riguardano l'esposizione ad agenti ambientali cancerogeni da parte dei genitori, del feto nella vita intrauterina, del neonato nel periodo postnatale. Diversi studi suggeriscono alcune correlazioni tra fattori di rischio dei genitori e cancro precoce dei figli, ad esempio esposizione paterna a raggi X o l'uso materno di marijuana per le leucemie acute, esposizione a metalli di entrambi per l'epatoblastoma, dieta materna carente in folati (frutta e verdura) per i tumori cerebrali; dati non conclusivi, ma comunque interessanti per una valutazione più ampia della causa di questi tumori.

La diagnosi di cancro nei bambini molto piccoli non è semplice, perché la sintomatologia non è specifica, e per la rarità dell'evento il medico tende a scartare o a non pensare a tale ipotesi alla presenza di un lattante malato. La comparsa di alcuni sintomi, come letargia, sonnolenza, irritabilità, rifiuto del cibo, vomito, febbre e ritardo marcato di crescita indicano una patologia grave sottostante, come il cancro, che deve quindi essere posto in diagnosi differenziale; proprio a causa della mancanza di sintomatologia indicativa la malattia progredisce, e spesso la gravità del quadro con cui questi pazienti giungono all'attenzione dell'oncologo è maggiore rispetto ai bambini più grandi. Di notevole importanza sono le tecniche di diagnostica per immagini, come l'ecografia o la tomografia computerizzata, e le indagini di laboratorio su sangue e siero, che permettono il riscontro di anomalie nei parametri ematici e la ricerca di markers tumorali; infine prelievi bioptici dei tessuti interessati consentono uno studio istologico accurato, che permette di arrivare alla diagnosi definitiva.

## **Gestione e cura**

Quando un bambino molto piccolo si ammala di cancro e giunge all'attenzione dei medici, si deve tener conto della sua peculiarità nei vari ambiti della terapia.

Il trattamento può avvalersi della chirurgia, della radioterapia e della chemioterapia, e tali tecniche devono essere adattate alle caratteristiche del lattante, per il quale non esistono linee guida basate su studi specifici per questa classe di pazienti, bensì vengono riadattati i protocolli in atto per i bambini più grandi.

## **Chirurgia**

L'approccio chirurgico nei pazienti con pochi mesi di vita richiede attenzione particolare ai dettagli metabolici e fisiologici, che possono alterarsi rapidamente e portare a conseguenze molto gravi per la salute del bambino. I parametri da controllare in particolar modo sono la temperatura corporea, il volume sanguigno, l'equilibrio idro-elettrolitico, la funzionalità cardiaca, polmonare e renale; inoltre la chirurgia deve essere adeguatamente integrata in un programma terapeutico che prevede anche la chemioterapia o la radioterapia prima o dopo l'operazione, perché queste possono alterare lo stato nutrizionale, la guarigione della ferita e il sistema immunitario, inficiando la buona riuscita della chirurgia.

Il mantenimento della temperatura corporea può essere ottenuto con accorgimenti quali materassi riscaldati, ventilazione endotracheale per controllare la perdita di calore, e il riscaldamento dei liquidi o del sangue eventualmente infusi; tutto ciò è maggiormente importante nei neonati, le cui caratteristiche, come la sottigliezza della cute con un minor strato di grasso cutaneo termoisolante, e il rapporto tra peso e superficie corporea a favore di quest'ultima, favoriscono la dispersione del calore. Acidosi

metabolica, vasocostrizione, volume plasmatico ridotto possono nascondere un aumento delle attività metaboliche dovute a una condizione di ipotermia.

L'apporto idrico e calorico deve essere mantenuto il più possibile tramite l'alimentazione per bocca, altrimenti è necessario provvedere ad una soluzione intravenosa con adeguato apporto di glucosio, sodio e potassio; la velocità di infusione dovrebbe eccedere leggermente la richiesta di liquidi, in modo tale da garantire una buona funzione renale.

La chirurgia viene generalmente applicata nella cura dei tumori solidi, e può essere l'unica procedura effettuata, nei casi in cui il tumore sia totalmente resecabile e si ottenga quindi la guarigione; spesso è però preceduta o seguita da radioterapia o chemioterapia, anche in virtù del fatto che molti piccoli pazienti giungono alla diagnosi in uno stadio avanzato di malattia.

### **Radioterapia**

La radioterapia è una tecnica abbastanza utilizzata per la cura del cancro nei bambini; ha però effetti collaterali importanti soprattutto nei pazienti molto piccoli, perchè l'entità di tali sequele è inversamente correlata all'età del paziente, oltre che direttamente proporzionale alla dose di radiazioni somministrata. Gli effetti collaterali possono essere acuti e manifestarsi quindi in corso di irradiazione, e tra questi ci sono disfunzioni gastrointestinali (vomito, diarrea), soppressione midollare o reazioni cutanee; in genere tali sintomi non impediscono di continuare la terapia, e sono reversibili dopo la fine delle somministrazioni. Più preoccupanti per l'impatto sui pazienti sono gli effetti a lungo termine prodotti dalle radiazioni, per i quali esiste scarsa documentazione proveniente da studi specifici e i dati che abbiamo, riguardanti la correlazione tra potenziale

danno e dose irradiata, sono estrapolati dalle linee guida dei bambini più grandi.

Alterazioni nella crescita, dovuti a danni a carico delle ossa e dei tessuti molli prodotti dalle radiazioni, sono tra i principali effetti collaterali e sono ampiamente riconosciuti, è comunque da sottolineare che ogni organo o tessuto nei lattanti è in rapido accrescimento e quindi potenzialmente danneggiabile dall'irradiazione. Uno di questi è il cervello, in cui è presente elevata attività mitotica degli spongioblasti e molti tratti nervosi non sono ancora mielinizzati, per cui risulta molto sensibile ad agenti lesivi; i pazienti trattati con le radiazioni hanno spesso funzioni cognitive significativamente inferiori rispetto ai coetanei non trattati.

Per prevenire alcuni effetti dannosi o limitarne l'entità, è consigliabile rimandare il più a lungo possibile l'irradiazione di questi bambini; quando tuttavia risulta necessario cominciare la terapia è possibile utilizzare tecniche di frazionamento con basse dosi di radiazioni, e somministrare in alternanza o simultaneamente la chemioterapia, che permette un controllo locale del tumore e quindi limita il volume da trattare; anche una chirurgia riduttiva, effettuata prima della radioterapia o dopo una parte della dose totale, può essere utile a questo scopo.

Un problema peculiare è il fatto che bambini molto piccoli non possono stare immobili durante il trattamento, e per ovviare devono essere utilizzate procedure quali la sedazione o l'anestesia generale.

La radioterapia è dunque un elemento importante e spesso imprescindibile nella terapia del cancro, ma deve essere valutato l'impatto che può avere su bambini molto piccoli in termini di morbilità, cercando di ridurre al minimo gli effetti collaterali tardivi.

## **Chemioterapia**

L'utilizzo dei farmaci chemioterapici è comune nei bambini nel primo anno di vita che siano affetti da tumori solidi disseminati o leucemie. La responsività alla terapia è strettamente correlata alla tossicità della stessa, e varia da paziente a paziente; inoltre, mancando studi specifici sull'argomento, non è possibile risalire al dosaggio ideale, che permetterebbe di ottenere una buona efficacia terapeutica riducendo al minimo gli effetti collaterali. Alcuni farmaci sono noti per la loro tossicità sui lattanti, ad esempio la vincristina, che produce danni a carico del sistema nervoso centrale (con sintomatologia che può arrivare ad ipotonia severa fino ad una paralisi flaccida fatale) o come l'associazione vincristina-actinomicinaD-doxorubicina per la cura del tumore di Wilms, i cui dosaggi sono ridotti del 50% nei bambini con età inferiore ad un anno per evitare un'importante mielodepressione. Detto ciò, la cura di determinati tumori non può prescindere dai chemioterapici, e per scongiurare un'eccessiva tossicità vengono utilizzati alcuni accorgimenti, come la somministrazione di dosi incrementali di farmaco con monitoraggio dell'impatto sul singolo paziente, fino alla dose consigliata dai protocolli. Le linee guida prevedono comunque un aggiustamento in base all'età del paziente; alcuni esempi sono riportati negli schemi seguenti.

### **Protocollo Interfant 06 LLA**

**“!! Please be aware of the dose adjustments according to age !!**

Calculate the surface area at the start of each treatment block and then adjust

*Children < 6 months of age:                      2/3 of the calculated dose based on surface area*

*Children 6 through 12 months of age:    3/4 of the calculated dose*

*Children > 12 months of age:                full dose*

Dose reductions are for all drugs including glucocorticoids, but not for intrathecal drugs.”

## **SIOPEN NB-AR-01**

“In caso di peso corporeo < a 12 kg, calcolare la dose/kg, considerando la formula  $1mq = 30kg$ . Per gli Infants di peso < 5 kg ridurre la dose ulteriormente di  $1/3$ .”

## **EUROPEAN INFANT NEUROBLASTOMA STUDY**

“Nota bene :i dosaggi per i neonati (età < 1mese) o infant con peso < 5kg vanno ridotti di un terzo.”

Come si nota dalle linee guida, spesso il calcolo della dose da somministrare si avvale anche del peso del bambino, oltre che dell'età; normalmente la quantità di farmaco viene calcolata in base alla superficie corporea (BSA: body surface area =  $[(Altezza (cm) \times Peso (kg) / 3600)]^{1/2}$ ), tuttavia questa formula considera che il volume di distribuzione del farmaco sia proporzionale e standardizzato rispetto alla superficie corporea, e non tiene conto dei cambiamenti nella distribuzione dei liquidi extracellulari che avvengono nei primi mesi di vita (dal 45% del peso corporeo nei neonati al 20% nei bimbi più grandi); risulta quindi più appropriato almeno fino ad un peso < 6kg calcolare la dose dei farmaci in base al peso corporeo.

Oltre a questo, bisogna tener conto anche di altre caratteristiche degli infanti che influiscono sulla farmacocinetica: la funzionalità renale è relativamente immatura, e l'escrezione urinaria di alcuni composti può diminuire, con conseguente aumento dell'emivita plasmatica e probabilità di reazioni tossiche; il fegato nei lattanti è in grado di metabolizzare alcuni chemioterapici, ma non tutti; il passaggio dei medicinali nel sistema nervoso centrale è nettamente superiore nei bambini piccoli, e questo deve



essere considerato in caso di somministrazioni intratecali concomitanti alla terapia orale; l'assorbimento nel tratto gastrointestinale può risultare inferiore all'atteso a causa del tempo di svuotamento gastrico prolungato nei lattanti.

Concludendo, la chemioterapia nei bambini piccoli si basa su linee guida empiriche, per la mancanza di studi specifici su questa categoria di pazienti; spesso il programma terapeutico viene stilato con dosi ridotte del 50% rispetto a quelle disposte per i bimbi più grandi, quando è basato sul calcolo della BSA, mentre per pazienti con un peso < 6kg i dosaggi vengono calcolati in mg/kg.

### **Controllo del dolore e terapia di supporto**

Il controllo del dolore è un elemento importante nella cura del cancro, e nei bambini diviene essenziale, per evitare che possano rifiutare manovre invasive necessarie e per consentire una qualità di vita adeguata.

Nei neonati e nei pazienti molto piccoli non in grado di parlare, valutare il dolore percepito rappresenta una sfida, e richiede un'attenta valutazione da parte del personale sanitario; oltre che dal punto di vista umano, ridurre le sensazioni fastidiose è importante perché migliora la risposta alla terapia.

Segni di disagio nei lattanti includono il pianto, le smorfie, la tachicardia, il sudore a livello del palmo della mano o della pianta del piede, l'aumento della pressione arteriosa, la riduzione della saturazione di ossigeno. La terapia si basa sull'eliminazione della fonte del dolore e sull'utilizzo di farmaci analgesici.

Il supporto medico a questi pazienti è possibile solo in centri specializzati, dove ci sono i mezzi richiesti per la gestione ottimale di problemi e difficoltà che si incontrano durante il periodo di cura.

L'accesso venoso centrale è un elemento che deve essere garantito precocemente, è infatti necessario per la somministrazione della chemioterapia, per l'infusione di derivati ematici e, in alcuni modelli, permette di effettuare i prelievi rapidamente e senza dolore; occorre una manutenzione adeguata per evitare lo sviluppo di infezioni e per prevenire complicazioni trombotiche, ma il suo utilizzo rimane imprescindibile nella gestione di questi pazienti.

La disponibilità rapida di derivati ematici è molto importante, perché offre la possibilità in tempi brevi di ripristinare valori, quali l'emoglobina o il numero di piastrine, che possono subire decrementi notevoli durante la terapia, con oscillazioni giornaliere anche ampie; i composti destinati a questo utilizzo subiscono un'irradiazione di almeno 1,500 cGy per prevenire reazioni tipo graft-versus-host-disease e per eliminare eventuali agenti infettivi presenti. La profilassi delle infezioni è di primaria importanza in questi pazienti, che a causa delle terapie vanno incontro a neutropenia severa, per cui vengono utilizzati antibiotici ad ampio spettro (es: teicoplanina, ceftazimide, ciprofloxacina), antimicotici (es: fluconazolo) e antivirali (es: aciclovir).

Un altro aspetto importante del supporto al lattante oncologico è la nutrizione, in quanto la comparsa di uno stato di malnutrizione favorisce una ridotta tolleranza alla terapia e probabilmente anche una responsività minore; può rendersi necessario quindi l'utilizzo di un sondino nasogastrico e di nutrizione parenterale. Anche il mantenimento del bilancio elettrolitico richiede particolare attenzione, per la difficoltà nel monitorare i liquidi in entrata e soprattutto in uscita, per cui può essere utile pesare il pannolino o introdurre un catetere vescicale (la diuresi dovrebbe essere almeno 1ml/kg/h); l'importanza dell'idratazione è conseguente alle caratteristiche del lattante, che ha un ricambio idrico maggiore dell'adulto,

da considerare nella somministrazione di sostanze iperosmolari e di farmaci in bolo.

Il supporto in questi piccoli pazienti continua anche dopo la guarigione, nella prevenzione delle ripercussioni a lungo termine della terapia; infatti con un monitoraggio adeguato è possibile identificare disfunzioni di organi o apparati già ad un livello subclinico, in cui effettuare eventualmente un intervento terapeutico. E' importante, ad esempio, la valutazione dello sviluppo neurologico e psicologico dei bimbi a rischio per neurotossicità, che possono giovare di interventi correttivi ai primi segni di difficoltà di apprendimento; altri aspetti da considerare sono le alterazioni endocrine, in particolare a carico del GH (growth hormon) e degli ormoni tiroidei con possibili ritardi di crescita, oppure la cardiotoxicità di alcuni chemioterapici. Inoltre i pazienti guariti hanno un rischio elevato di sviluppare una seconda neoplasia, a causa della suscettibilità genetica e delle terapie subite, potenzialmente cancerogene.

Queste sequele possono manifestarsi anche a distanza di molti anni dal tumore e dalla sua terapia, e ciò a maggior ragione nei pazienti piccoli, che risultano in genere più sensibili alla tossicità delle cure; è importante quindi, oltre ad un adeguato follow-up, informare e rendere consapevoli i familiari, in modo che possano riconoscere e segnalare eventuali sintomi d'allarme.

## **Neoplasie specifiche: generalità e aspetti peculiari per i pazienti nel primo anno di vita**

### **Neuroblastoma**

Il neuroblastoma è una neoplasia maligna del sistema nervoso autonomo, che trae origine dalle cellule neuroectodermiche della primitiva cresta neurale, le quali, nel corso della vita embrionale migrano dando origine ai gangli simpatici e alla midollare surrenalica. Nella maggior parte dei casi si presenta come una massa addominale che origina dalla midollare del surrene o dai gangli paravertebrali, in circa un quinto è a partenza dal mediastino posteriore e dal collo, mentre localizzazioni più rare sono a livello della pelvi. Frequente è la diffusione metastatica, principalmente al midollo osseo e all'osso, ma anche al fegato e alla cute, oltre al coinvolgimento linfonodale, e segni e sintomi di malattia sistemica possono essere i primi a mettere in allerta i genitori.

La diagnosi si avvale di alcune metodiche strumentali e di laboratorio, che permettono anche la stadiazione, e sono *il dosaggio dei metaboliti urinari della catecolamine e dell'enolasi neurospecifico (NSE)*, prodotte dalla midollare del surrene e notevolmente aumentate nei soggetti malati, *le tecniche di radiodiagnostica (TAC, RMN o Raggi X)*, per valutare la sede e le dimensioni della massa in questione e la presenza di lesioni a distanza, *la biopsia della neoplasia primitiva o delle metastasi*, per gli studi istologici e molecolari del materiale, *la scintigrafia con <sup>131</sup>I MIBG (metil-iodio-benzil-guanidina)*, che evidenzia la sede primitiva e metastatica della malattia tramite la captazione elettiva del tracciante da parte del tumore.

La stadiazione è importante per l'impostazione del piano terapeutico, e influenza la prognosi; gli stadi sono mostrati in tabella (pagina seguente).

<b>Stadio 1</b>	Tumore localizzato asportato in modo macroscopicamente radicale, con o senza residui microscopici, lfn omolaterali non aderenti al tumore negativi per infiltrazione tumorale
<b>Stadio 2A</b>	Tumore localizzato asportato in modo incompleto; lfn omolaterali non aderenti al tumore negativi per infiltrazione tumorale
<b>Stadio 2B</b>	Tumore localizzato asportato in modo completo o incompleto con lfn omolaterali non aderenti al tumore positivi per infiltrazione tumorale
<b>Stadio 3</b>	Tumore unilaterale infiltrante la linea mediana, con o senza interessamento dei lfn regionali; OPPURE tumore localizzato unilaterale con interessamento dei linfonodi regionali controlaterali; OPPURE tumore sulla linea mediana con estensione bilaterale per infiltrazione e interessamento linfonodale
<b>Stadio 4</b>	Qualunque tumore primitivo con interessamento ai linfonodi distanti, ossa, midollo osseo, fegato, cute e/o altri organi (ad eccezione dei casi descritti nello stadio 4S)
<b>Stadio 4S</b>	Tumore primitivo localizzato (come negli stadi 1-2a-2b) con disseminazione limitata a cute, fegato e/o midollo osseo

Alcuni fattori possono influenzare la prognosi e i principali sono l'età, lo stadio, l'amplificazione del gene *MYC-N*, l'istologia, la sede primaria del tumore e alcune anomalie cromosomiche, come la delezione 1p, la trisomia o polisomia di porzioni di 17q, la delezione di 11q; le percentuali di sopravvivenza maggiori si hanno per i bambini di età inferiore a 12 mesi e per gli stadi 1, 2 e 4s, senza amplificazione del gene *MYC-N*.

Il trattamento si avvale di chirurgia, radioterapia e chemioterapia, variamente applicate in base al rischio (basso-intermedio-alto) della malattia.

Il neuroblastoma è il tumore più frequente nel primo anno di vita, circa un terzo dei casi si osservano in questa fascia d'età, e la percentuale di incidenza è comunque sottostimata, in quanto molti di questi tumori regrediscono spontaneamente senza che vengano scoperti. Oltre la metà presenta un interessamento addominale, prevalentemente originario dalla

ghiandola surrenale, e un'altra caratteristica degli infanti è che la malattia viene diagnosticata ad uno stadio iniziale o allo stadio 4s, che ha comunque una sopravvivenza del 70%: questo rende atto della miglior prognosi che si verifica in questa fascia d'età, compatibilmente con l'assenza di fattori negativi quali l'assenza di amplificazione dell'oncogene *MYC-N*.

I lattanti con tumore localizzato beneficiano della chirurgia, e spesso non è richiesto alcun tipo di terapia dopo la resezione; la radioterapia e la chemioterapia, composta da più classi farmaceutiche, è riservata ai casi metastatici o come utilizzo neoadiuvante al fine di ridurre la massa da rimuovere, o ancora per diminuire la sintomatologia legata all'ampio volume del tumore; nei casi allo stadio 4s con cariotipo normale, *MYC-N* non amplificato e senza complicazioni dovute all'espansione tumorale può risultare sufficiente una stretta osservazione nel tempo senza alcuna terapia.

## **Leucemia acuta**

Le leucemie acute sono il secondo tumore per frequenza nei bambini al di sotto dell'anno di età; si distinguono in linfoblastica e mieloide.

### **Linfoblastica**

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è una neoplasia a carico dei progenitori delle cellule della linea linfoide, e risulta la patologia oncologica più frequente in età pediatrica, con un incremento annuo di incidenza di circa 1%.

La patogenesi non è del tutto nota, si suppone un'interazione tra agenti ambientali che vanno ad incidere su una congenita suscettibilità genetica; in particolare, per le leucemie insorte precocemente è stato proposto un modello di doppia lesione, con una prima alterazione prenatale sulla quale andrebbe ad influire un secondo evento post-natale ( ad esempio anomale

risposte immunitarie ad infezioni comuni), processo che porterebbe all'insorgenza della leucemia.

La diagnosi si basa su una serie di accertamenti, cui si arriva per diverse manifestazioni cliniche, come anemia o piastrinopenia dovuti ad infiltrazione midollare delle cellule neoplastiche e conseguente carenza dell'ematopoiesi fisiologica, e prevede una serie di indagini con cui individuare i vari sottotipi di LLA. Sono effettuate la *tipizzazione immunofenotipica*, tramite cui definire l'appartenenza alla linea B o T e i sottogruppi specifici per ogni linea. Inoltre viene ricercata la presenza di anomalie genetiche, piuttosto frequenti in generale, anche se poche sono ricorrenti e quindi importanti dal punto di vista terapeutico-prognostico: tra queste la più frequente è la traslocazione t(12;21); importanti sono anche le anomalie che coinvolgono il gene MLL, correlate ad una prognosi peggiore e frequenti nei casi *infant*.

Il trattamento è costituito dall'utilizzo di farmaci antiblastici, in regime di polichemioterapia, e dalla profilassi precoce sul sistema nervoso centrale, con l'impiego di rachicentesi medicate e radioterapia (riservata ai casi ad alto rischio); lo schema prevede diverse fasi di trattamento, costituite da una *prefase steroidea*, una fase di *induzione della remissione* con l'utilizzo di diverse classi di antiblastici, una fase di *consolidamento*, una fase di *reinduzione* e, infine, una fase di *mantenimento*, per un totale di due anni complessivi di terapia. Il protocollo prevede la rivalutazione al termine di ogni tappa e la stratificazione del rischio in base ai risultati ottenuti in termini di malattia residua minima (MRD), permettendo un'eventuale correzione del trattamento in corso; l'utilizzo di tali metodiche ha permesso il raggiungimento della guarigione nell'80% dei pazienti, risultati confortanti rispetto all'alta mortalità che si registrava fino a pochi decenni fa.

Nei bambini nel primo anno di vita la LLA si presenta frequentemente con una serie di caratteristiche peculiari, correlate ad una prognosi peggiore: iperleucocitosi e coinvolgimento del SNC alla diagnosi, epatomegalia e splenomegalia importanti, immunofenotipo CD10- e una scarsa risposta iniziale alla terapia. La grande maggioranza di LLA in questa fascia d'età è di tipo *pre-pre-B*, e questi bambini hanno una minore sopravvivenza rispetto a tutti gli altri gruppi di leucemici, nonostante la chemioterapia aggressiva e il ricorso al TCSE nei casi recidivati; particolarmente sfortunati sono i pazienti con età inferiore ai 3 mesi, Globuli Bianchi alla diagnosi >200000/ $\mu$ l, e riarrangiamenti del gene MLL, soprattutto se legati alla traslocazione t(4;11). A proposito di tale anomalia genetica, ne è stata dimostrata la presenza nell'80% dei casi infant, e la sua comparsa pare sia legata ad eventi che agiscono sul feto durante la vita uterina; la traslocazione più frequente coinvolge i cromosomi 4 e 11 ed i geni MLL e AF4, esistono comunque altri siti di rimaneggiamento implicati più raramente.

Per la peculiarità di questo gruppo di pazienti sono stati applicati protocolli specifici, come Interfant 99 e 06, mirati ad ottenere un maggior numero di guarigioni possibile riducendo al minimo gli effetti collaterali; l'applicazione di tali linee guida ha effettivamente portato ad un miglioramento della curva di sopravvivenza, anche se la prognosi rimane peggiore rispetto ai bambini più grandi

### **Mieloide**

La leucemia mieloide acuta (LMA) è un disordine mieloproliferativo secondario a trasformazione maligna, che porta ad un accumulo di mieloblasti (cellule maligne di origine mieloide) nel midollo osseo, in circolo e in altri organi; per essere definita "acuta" l'infiltrazione midollare dev'essere almeno pari al 20%.



La LMA costituisce una piccola percentuale delle leucemie acute, e ha il suo picco d'incidenza per fasce d'età nel primo anno di vita, periodo in cui il rapporto LLA/LMA è molto minore rispetto ai pazienti più grandi. Per quanto riguarda la classificazione e la stadiazione, è stato istituito dall'OMS un sistema che incorpora criteri clinici, morfologici, immunofenotipici, suddividendo la patologia nelle categorie mostrate in tabella.

sigla	categoria
<b>M0</b>	INDIFFERENZIATA
<b>M1</b>	MIELOBLASTICA SENZA MATURAZIONE
<b>M2</b>	MIELOBLASTICA CON MATURAZIONE
<b>M3</b>	PROMIELOCITICA (APL) <b>M3V</b> PROMIELOCITICA VARIANTE IPOGRANULARE (APL <sub>v</sub> )
<b>M4</b>	MIELOMONOCITICA <b>M4eo</b> MIELOMONOCITICA CON IPEREOSINOFILIA
<b>M5</b>	MONOCITICA <b>M5a</b> MONOCITICA SENZA DIFFERENZIAZIONE (MONOBLASTICA) <b>M5b</b> MONOCITICA CON DIFFERENZIAZIONE
<b>M6</b>	ERITROLEUCEMICA
<b>M7</b>	MEGACARIOBLASTICA

Per la diagnosi delle diverse categorie è necessario l'utilizzo di metodiche di laboratorio che indagano, oltre all'aspetto morfologico, l'immunofenotipo, i caratteri citochimici e la genetica, per favorire un buon inquadramento prognostico della malattia, in quanto il trattamento può variare notevolmente in base alla classificazione; infatti il sottotipo M3 (APL, Acute Promyelocytic Leukemia), per le proprie caratteristiche molecolari, giova di terapia con acido *all-trans* retinoico (ATRA), che, in combinazione con chemioterapia, garantisce una riduzione notevole della

mortalità e delle recidive di malattia, mentre non ha significato negli altri sottotipi.

I fattori di rischio principali sono *l'età del paziente* (prognosi peggiore per pazienti <12 mesi), *la morfologia FAB* (le LAM M3 hanno esito più frequentemente positivo), *anomalie citogenetiche, iperleucocitosi alla diagnosi* ( $GB > 200000/mm^3$ ), e *la risposta al trattamento*; la recidiva di malattia (prima causa di morte) è comunque un evento piuttosto frequente in ogni classe di rischio.

La terapia si basa sull'impiego di una polichemioterapia in due fasi, una di induzione (con la quale si mira alla RC) e una di consolidamento post remissione; nei casi ad alto rischio il ricorso al Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche dopo la prima RC garantisce una maggiore probabilità di guarigione, mentre nei casi inizialmente più favorevoli è rimandato ad eventuali ricadute di malattia.

I pazienti con meno di un anno di vita hanno una sopravvivenza simile ai bambini più grandi; tuttavia alcuni fattori prognostici negativi sono più frequentemente osservati, come la maggiore presenza dei sottotipi M4/M5, iperleucocitosi, coinvolgimento del SNC alla diagnosi, malattia cutanea, e anomalie genetiche, come 11q23 (legate a mutazioni del gene MLL). Non c'è un protocollo separato come per gli Infant LLA, ma in Italia viene utilizzato il protocollo AIEOP LAM 2003, che prevede opportune riduzioni di dose per il peso e l'età.

## **Tumori cerebrali**

Le neoplasie cerebrali rappresentano il 20% dei tumori insorti entro 15 anni, con una percentuale di incidenza in continuo aumento; più della metà

di questi tumori insorgono nella regione sottotentoriale, in fossa cranica posteriore, e la restante parte ha sede supratentoriale, a livello della linea mediana o della corteccia cerebrale.

La sintomatologia non è univoca, e queste neoplasie possono presentarsi con molteplici aspetti, determinati in primo luogo dalla sede della massa espansiva; si potranno dunque avere deficit neurologici se è colpita una zona funzionalmente importante, o crisi epilettiche se il tumore si comporta da spina irritativa generando attività neuronale involontaria, o alterazioni neuroendocrine, o aumento della pressione intracranica con relativa sintomatologia.

Data la varietà dei tipi di neoplasia cerebrale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha previsto una classificazione che divide i vari gruppi a seconda delle caratteristiche del tessuto di partenza, ed ad ognuno attribuisce un *grading* da I a IV in base alla benignità (grado I) o malignità (grado IV) della lesione. La classificazione è schematizzata nella tabella sotto.

<b>GLIOMI</b>	<p>Astrocitomi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Astrocitoma pilocitico (grado I)</li> <li>Astrocitomi di basso grado (grado II)</li> <li>Astrocitoma anaplastico (grado III)</li> <li>Glioblastoma (grado IV)</li> </ul> <p>Oligodendriomi</p> <p>Ependimomi</p> <p>Tumori dei plessi corioidei</p>
<b>NEOPLASIE NEURONALI E MISTE GLIONEURONALI</b>	<p>Ganglioglioma</p> <p>Gangliocitoma</p> <p>Neurocitoma</p>
<b>NEOPLASIE EMBRIONARIE</b>	<p>Medulloblastoma</p> <p>Tumori Primitivi NeuroEctodermici (PNET)</p> <p>Tumore teratoide/rabdoide atipico</p> <p>Tumori della regione pineale</p>
<b>TUMORI DELLE MENINGI</b>	<p>Meningioma</p>

La diagnosi di neoplasia cerebrale si avvale delle tecniche di imaging, in particolare la Risonanza Magnetica, che consentono l'individuazione di sede, dimensioni e grado di infiltrazione della massa espansiva; la determinazione del tipo istologico è possibile solo con biopsia o dopo rimozione chirurgica e aiuta a definire la prognosi anche in base all'aggressività del tumore. Bisogna tuttavia ricordare che, a differenza degli altri distretti corporei, le neoplasie cerebrali possono avere esito infausto anche se benigne, perché la localizzazione in un punto non aggredibile chirurgicamente comporta un'espansione progressiva della massa, compromettendo col tempo funzioni vitali. La rachicentesi permette di definire una possibile disseminazione liquorale della malattia.

Il trattamento dei tumori cerebrali varia per il singolo caso, e deve valutare il rapporto costo/beneficio di terapie che possono danneggiare notevolmente il cervello di un bambino in crescita. La chirurgia è fondamentale, in quanto la sua buona riuscita correla spesso con una prognosi favorevole, inoltre permette l'esame istologico sul pezzo operatorio e quindi la tipizzazione del tumore; i limiti sono dovuti alla possibilità di accedere al tumore, alla mancata escissione completa, e alle complicanze post-operatorie.

La radioterapia è importante per impedire le recidive locali e la disseminazione del tumore, risultando quindi molto utile nel controllo locale della massa. Tuttavia ha effetti collaterali importanti, per cui è consigliabile evitarne la somministrazione ai bambini di età inferiore ai 3 anni, scegliendo inoltre tecniche di iperfrazionamento che diminuiscono l'entità del danno a carico del tessuto sano. Un ulteriore limite, anche se ovviabile, può essere l'immobilità necessaria durante il trattamento, soprattutto nei più piccoli, dove è indispensabile la sedazione. La chemioterapia tradizionale non ottiene risultati ottimali per la difficoltà di

passaggio attraverso la barriera emato-encefalica, spesso è somministrata in concomitanza con la RT che aumenta la permeabilità capillare. Alcuni farmaci antitumorali sono somministrati per via intratecale e intraventricolare (Methotrexate, Citarabina), o in trattamento ad alte dosi (Ciclofosfamide, Etoposide, Melafalan, Busulfano), seguito da trapianto autologo; nuovi farmaci target-specifici sono in fase sperimentale con buone prospettive future.

Nei bambini nel primo anno di vita i tumori cerebrali sono, insieme alle leucemie, la seconda neoplasia per incidenza; le manifestazioni cliniche sono simili agli altri gruppi di pazienti, in più nei lattanti con fontanelle pervie l'aumento di pressione endocranica si può manifestare con la protrusione della cute sovrastante. La prognosi risulta più severa con sequele maggiormente invalidanti, e si manifestano deficit neuro-cognitivi (QI<70, difficoltà di apprendimento, deficit d'attenzione), deficit endocrini e dell'accrescimento (diabete insipido, patologie tiroidee, deficit di GH), che possono essere causati sia dal tumore che dalle terapie.

## **Tumori renali**

I tumori renali in età pediatrica sono rappresentati principalmente dal tumore di Wilms (o nefroblastoma), una neoplasia di natura embrionaria che interessa bambini fino a 5 anni e può in una piccola percentuale dei casi essere bilaterale e associato a sindromi familiari e genetiche, come la sindrome WAGR (tumore di Wilms, aniridia, malformazioni genito-urinarie, ritardo mentale); alcune anomalie molecolari sono correlate alla patogenesi tumorale, come l'alterazione dei geni WT.

Il segno clinico che si riscontra più frequentemente è una massa addominale palpabile; gli altri sono dolore addominale, ematuria, febbre, anoressia, nausea e vomito.

L'ematuria, che compare nel 15-20% dei casi, indica l'interessamento del sistema collettore; l'ipertensione può essere secondaria a ischemia da compressione del peduncolo o del parenchima renale.

La diagnosi si basa sull'utilizzo di indagini strumentali, che risultano essenziali anche per la stadiazione; l'ecografia addominale documenta la natura cistica o solida della massa e mostra se sono coinvolte la vena renale o la vena cava. La TC addominale (o la RMN) è necessaria per stabilire l'estensione del tumore e la sua diffusione ai linfonodi regionali, al rene controlaterale o al fegato; è inoltre importante la radiografia del torace (e possibilmente la TC) per escludere metastasi polmonari, frequenti alla diagnosi. La stadiazione si basa sulla dimensione della neoplasia, se questa è limitata al rene o estesa ai tessuti limitrofi, se c'è bilateralità o presenza di metastasi, e prevede 5 stadi secondo il National Wilms Tumor Study.

Il trattamento si avvale della chirurgia, per l'asportazione della massa tumorale/nefrectomia, preceduta o seguita, a seconda dei casi o delle scuole di pensiero, dalla chemioterapia sistemica; pochi casi selezionati possono limitarsi alla chirurgia, mentre per alcuni è previsto anche l'impiego della radioterapia. Con queste metodiche si ottiene la guarigione nell'85% dei bambini affetti.

I tumori renali nel primo anno di vita rappresentano circa l'11% dei pazienti oncologici in questa fascia d'età e le neoplasie più comuni sono rappresentate, oltre che dal nefroblastoma, da patologie simili, le cui caratteristiche sono riassunte nella tabella (vedi pagina seguente). Il più frequente è il nefroma mesoblastico congenito, tumore non capsulato, per il

cui trattamento è sufficiente la rimozione chirurgica ed un'accurata nefrectomia per evitare le recidive locali.

<b>Neoplasie renali</b>	<b>Caratteristiche cliniche e istologiche</b>
Nefroma meroblastico congenito	Tumore fibromatoide; di solito benigno; spesso congenito; più frequente nei lattanti <6 mesi
Nefroblastoma epiteliale ben differenziato	Costituito da tubuli disposti fittamente ben differenziati; di solito benigno
Nefroblastoma policistico o nefroma cistico multiloculare	Cisti delimitate da epitelio appiattito e setti fibrosi; di solito benigno.
Blastema renale nodulare/nefroblastomatosi	Masse sottocorticali nodulari di epitelio iperplastico e amartioide; precursore del tumore di Wilms, soprattutto se bilaterale e ereditario

Per quanto riguarda il nefroblastoma, la sopravvivenza è maggiore in questa fascia d'età, anche se la clinica e le modalità di trattamento non sono diverse dai bambini più grandi; i dosaggi dei farmaci diminuiti del 50% rispetto ai protocolli permettono una riduzione degli effetti collaterali, senza inficiare sull'efficacia della terapia.

## **Retinoblastoma**

Il retinoblastoma è un tumore maligno della retina, e si riscontra principalmente nei bambini al di sotto dei 2 anni di vita; può essere classificato come unilaterale ( forma più frequente) o bilaterale, oppure come ereditario (insorgenza più precoce e bilateralità) o sporadico; la suscettibilità al tumore è dovuta a mutazioni a carico del gene RB posto sul braccio lungo del cromosoma 13. Le manifestazioni cliniche sono rappresentate essenzialmente dalla leucocoria, un riflesso biancastro della

pupilla, ma anche lo strabismo è frequente, dovuto a perdita della visione centrale; più rari sono i segni di malattia avanzata come la cecità o la presenza di una massa in cavità orbitale. Un segno precoce visibile alla visita oculistica nel neonato è la ricerca del riflesso rosso in campo pupillare; la comparazione dei riflessi può segnalare difetti refrattivi asimmetrici, indicativi di patologia sottostante (come il retinoblastoma) ad uno dei due occhi.

La diagnosi viene posta con una visita oculistica approfondita e l'utilizzo di mezzi quali l'ecografia oculare, la TC o la Risonanza Magnetica, e più tecnologici e specifici come la Retcam; inoltre è importante l'anamnesi per inquadrare eventuali precedenti in famiglia.

Il trattamento può variare a seconda dello stadio di malattia, e si avvale in genere di misure conservative, come la terapia laser o la crioterapia, associate alla chemioterapia sistemica o locale; quando queste falliscono si può ricorrere alla radioterapia o, infine all'enucleazione dell'occhio coinvolto, con successiva sostituzione protesica. La prognosi è in genere molto buona in questi bambini, eccetto per i casi con disseminazione a distanza e malattia localmente avanzata (piuttosto rari); i lattanti con malattia ereditaria hanno una sopravvivenza a lungo termine minore per la possibilità di sviluppo di una seconda neoplasia, frequentemente l'osteosarcoma.

## **Tumori rari**

### **Epatoblastoma**

L'epatoblastoma è un tumore raro del fegato, di eziologia non nota, che può essere associato a sindromi genetiche, come la sindrome di Beckwith-Wiedemann; in genere compare entro i due anni di età. La presentazione



clinica più frequente è il riscontro accidentale di una massa addominale palpabile in un bambino sano; il riscontro di concentrazioni elevate di  $\alpha$ -feto-proteina (AFP) conferma il sospetto, insieme all'incremento della conta piastrinica e alti livelli di  $\beta$ -gonadotropina-corionica. La diagnosi viene aiutata dalle tecniche di imaging, quali l'ecografia dell'addome, la TC o RMN per reperire dettagli più fini della neoplasia, e confermata dalla biopsia o dall'esame istologico dopo asportazione chirurgica.

Il trattamento prevede la chirurgia, eventualmente preceduta da chemioterapia sistemica per diminuire la massa da rimuovere, e porta a ottimi risultati per la sopravvivenza, ad eccezione dei casi con malattia metastatica o localmente diffusa o con bassi livelli di AFP alla diagnosi.

### **Sarcomi dei tessuti molli (rabdo/non rhabdomiosarcomi)**

Sono tumori estremamente rari nel primo anno di vita e le caratteristiche sono simili ai tumori nei bambini più grandi, anche se l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza totale sono inferiori. L'utilizzo di chemioterapia, con dosaggi ridotti del 50%, e di radioterapia ad alte dosi, in particolare con tecniche a rilascio locale (brachiterapia), sono le modalità di trattamento impiegate in tali pazienti.

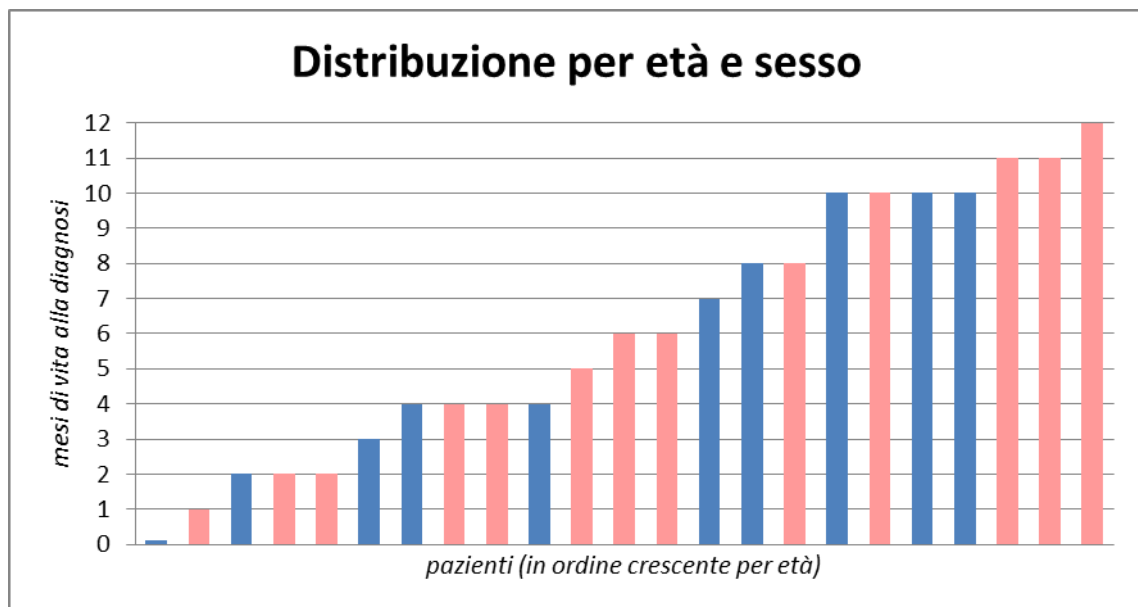
## Casistica clinica

E' stata presa in esame la casistica di neoplasie nel primo anno di vita, osservata nel periodo aprile 2002 - settembre 2010 presso la U.O. Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana. In tale periodo sono stati diagnosticati n. 23 pazienti di età inferiore a 1 anno con patologie oncologiche.

### Pazienti e metodi

La nostra casistica prende in esame 23 bambini, di cui 13 sono femmine e 10 maschi; l'età della diagnosi varia da 2 giorni di vita a 12 mesi, con una media di 6 mesi.

La distribuzione per età e sesso è mostrata nel grafico.

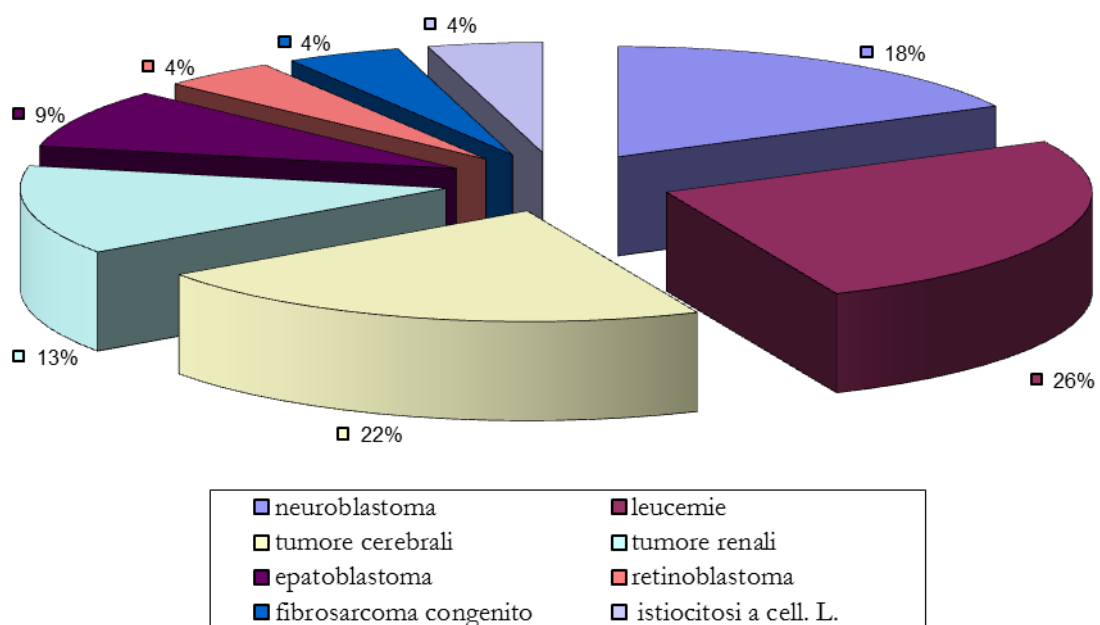


In una minoranza di casi i pazienti sono stati inviati alla U.O. per riscontro occasionale di una massa addominale in bambini apiretici e vivaci).

Gli altri sono giunti in seguito a *scadimento delle condizioni generali*

(scarsa reattività, astenia, irrequietezza, inappetenza), *riscontro di alterazioni all'esame emocromocitometrico, comparsa di segni clinici di allarme* come ecchimosi, ematomi e petecchie, distensione e asimmetria addominale, paralisi faciale, vomito persistente, febbre elevata non responsiva a terapia antibiotica.

L'iter diagnostico si è avvalso di esami ematochimici, tecniche di radiodiagnostica e medicina nucleare, tramite i quali è stato quasi sempre possibile porre un sospetto, confermato poi dagli esami istologici (esame sul pezzo operatorio, materiale biotico delle neoformazioni oggetto di studio, dei linfonodi coinvolti o del midollo osseo). In alcuni casi, a causa della gravità delle condizioni dei bambini, è stato necessario intraprendere una terapia in urgenza, sulla sola base del sospetto clinico, prima della conferma istologica. Le patologie riscontrate sono state: 4 casi di neuroblastoma, 6 di leucemia acuta (3 linfoblastica e 3 mieloide, di cui una congenita), 5 tumori cerebrali, 3 tumori renali, 2 casi di epatoblastoma, 1 retinoblastoma, 1 fibrosarcoma congenito, 1 istiocitosi a cellule di Langherans.



Il trattamento è stato attuato secondo le linee guida vigenti al momento della diagnosi, seguendo i protocolli previsti per ogni patologia dall'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP).

Per la cura dei tumori cerebrali la neurochirurgia è stata la tecnica di prima scelta, ripetuta anche più volte sullo stesso bambino, seguita da chemioterapia e radioterapia nei casi ad alto rischio.

In 2 casi di neuroblastoma la sola terapia chirurgica, con asportazione della massa neoplastica e del surrene d'origine, è stata sufficiente per la guarigione; un paziente ha beneficiato di chemioterapia neoadiuvante con netta riduzione del volume del tumore, che ha agevolato la successiva escissione; in un caso la chemioterapia iniziale ha portato a progressione di malattia, cui è seguito un cambio di trattamento che lentamente ha portato ad un miglioramento delle condizioni.

Tra i tumori renali, sono stati diagnosticati due diverse tipologie istologiche, ovvero 2 casi di tumore di Wilms e 1 di nefroma mesoblastico; per quest'ultimo la nefrectomia, cui è seguito uno stretto follow-up, è risultata bastevole per la guarigione, mentre negli altri due bambini il protocollo ha previsto la chemioterapia pre/post operatoria.

Lo schema terapeutico delle leucemie acute si avvale di cicli di chemioterapia secondo protocolli diversi per LLA e LAM, effettuati da tutti i nostri pazienti, per i quali è stato necessario però, in seguito a recidiva di malattia o per la presenza i fattori di rischio, il ricorso al trapianto di midollo osseo (TMO).

Uno dei 2 bambini affetti da epatoblastoma sta effettuando i cicli di chemioterapia sistemica per la riduzione della massa neoplastica; l'altro, dopo una terapia neoadiuvante, è stato sottoposto ad intervento chirurgico con rimozione del V-VI segmento epatico. Una particolarità di questi due pazienti è il contesto di sindrome genetica nel quale è insorto il tumore, in

quanto nel primo caso si associa ad anomalie cromosomiche con delezione 9p e trisomia 1q, l'altro è affetto dalla sindrome di Beckwith-Wiedemann, sindrome caratterizzata da iperaccrescimento, anomalie di sviluppo e predisposizione all'insorgenza di tumori embrionari.

Il bambino affetto a retinoblastoma bilaterale sporadico sta effettuando cicli di chemioterapia per ridurre l'estensione del tumore; la bambina con fibrosarcoma congenito ha effettuato chemioterapia neoadiuvante, cui è seguita chirurgia del tumore residuo (localizzato alla gamba sinistra) e ulteriore terapia sistemica post operatoria.

C'è stato 1 caso di istiocitosi a cellule di Langerhans, per il quale è stato sufficiente l'atteggiamento *wait and see*, senza il ricorso a chemioterapia. Questa malattia è caratterizzata dalla presenza anormale di infiltrato infiammatorio con eccesso di cellule di Langerhans, che si accumulano impropriamente nei tessuti provocando la comparsa della sintomatologia; è una patologia rara con incidenza 1:25000, di cui non si conoscono le cause, e può presentarsi in forme differenti a seconda dell'entità e della localizzazione dell'infiltrato istiocitario. L'osso è interessato nella maggioranza dei casi, con lesioni osteolitiche multiple (ben visibili alla radiografia) spesso circondate da tessuto proliferante; sono coinvolte le ossa lunghe, cranio, bacino e vertebre; la localizzazione alla regione mastoidea può simulare un'otite persistente, mentre quella intraorbitaria può portare ad esoftalmo. Manifestazioni cutanee si hanno in un terzo dei casi, con aspetto di dermatite seborroica (e problemi iniziali alla diagnosi differenziale); il coinvolgimento del sistema nervoso centrale si manifesta con Diabete Insipido, di solito infrequente nei bambini, e altre sedi più rare di localizzazione sono il fegato, la milza, i polmoni; occasionalmente (come nel caso osservato nella casistica) il quadro clinico principale è una linfadenomegalia solitamente laterocervicale; si possono accompagnare

sintomi generali come febbre, astenia, ritardo di accrescimento. Pur non essendo considerata una patologia oncologica, in passato la si riteneva tale e quindi veniva trattata da pediatri oncologi, ai quali è rimasta di pertinenza anche attualmente. Le forme di istiocitosi multisistemica, più frequenti nei primi 2 anni di vita, hanno invece un decorso aggressivo, con una grave disfunzione d'organo (insufficienza epatica, respiratoria) e prognosi infausta.

## **Risultati**

Da Aprile 2002 a Novembre u.s. 23 bambini con età inferiore/uguale a 12 mesi sono giunti nella U.O. per diagnosi e cura di patologie oncologiche. Di questi 13 sono stati sottoposti a intervento chirurgico per riduzione o escissione della massa neoplastica, 1 per rimozione di lesioni metastatiche sottocutanee; il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) è stato necessario in 7 pazienti; 2 bambine sono state sottoposte a terapia radiante; in 20 pazienti sono stati effettuati cicli di chemioterapia, con l'utilizzo di varie categoria di farmaci antitumorali.

Attualmente, con un follow-up mediano di 24 mesi (range 2 – 103 mesi), n. 18 bambini sono vivi, mentre 4 sono deceduti e 1 paziente risulta perso al follow-up. Tra i pazienti viventi, 15 bambini hanno completato il trattamento previsto dal protocollo per la loro patologia e non hanno manifestato recidiva, mentre 3 pazienti sono ancora in trattamento chemioterapico. La causa di morte per i 4 bambini deceduti è stata la recidiva di malattia in 3 casi e una neoplasia secondaria in 1 caso.

I dati clinici relativi alla casistica sono riportati in dettaglio alle pagine seguenti.

PAZIENTE	SESSO	DIAGNOSI	ETA' ALL'ESORDIO	SINTOMI D'ESORDIO	ESAMI DIRIMENTI ALLA DIAGNOSI	TRATTAMENTO	DECORSO
S.P.	M	Neuroblastoma stadio 4s	2 mesi	Distensione addominale ingravescente e decadimento delle condizioni generali. Marcata epatomegalia (margine epatico inferiore in fossa iliaca destra) .	Ecografia addome; TC addome; scintigrafia total-body con <sup>123</sup> I MIBG; dosaggio NSE e cataboliti urinari delle catecolamine. Esame istologico.	ciclo chemioterapico con Carboplatino ed Etoposide. Intervento chirurgico di surrenectomia destra e biopsia epatica. Non ulteriori terapie	Vivo in CCR*
A.F.	M	Neuroblastoma	3 mesi	Riscontro occasionale di massa surrenalica sinistra (paz. in controllo per familiarità alterazioni genito-urinarie)	RMN addome; dosaggio NSE e cataboliti urinari delle catecolamine. Esame istologico.	Intervento chirurgico di surrenectomia sinistra laparotomica. Non ulteriori terapie.	Vivo in CCR
C.C.	F	Fibrosarcoma congenito	2 mesi	Presenza di lesione simil-angiomatosa all'arto inferiore sinistro, a rapido accrescimento. Comparsa di tumefazione dorsale, paravertebrale.	RMN arto inferiore sinistro; TC torace-addome. Esame istologico.	Chemioterapia. Intervento chirurgico di escissione con resezione parziale diafisaria perone sx. Successiva ripresa dei cicli di chemioterapia	Viva in CCR
A.F.	F	Leucemia linfoblastica acuta	5 mesi	Marcato pallore cutaneo e mucoso accompagnato da irritabilità e scarso appetito.	Emocromo; Aspirato midollare. Biologia molecolare (pos per t(4;11) riarrangiamento MLL/AF4)	Chemioterapia protocollo Internfant'06 (ciclo MARMA). Ricaduta, trattata con chemio protocollo Rec LLA 2006. TCSE.	Viva in 2°RC**

MF. R.	F	Ependimoma anaplastico del IV ventricolo	11 mesi	Aumento progressivo della circonferenza cranica, con fontanella anteriore tesa, e rallentamento dello sviluppo psicomotorio.	RMN Cranio e rachide. Esame istologico.	Intervento chirurgico di asportazione subtotale della massa. Chemioterapia secondo protocollo. Recidiva e secondo intervento chirurgico. Chemioterapia e radioterapia su encefalo e asse spinale	Deceduta a 3 anni dalla diagnosi per progressione di malattia.
L.L.	F	Tumore di Wilms stadio II senza anaplasia diffusa	8 mesi	Presenza di febbre e persistente inappetenza.	Emocromo; Ecografia addome; TC addome. Esame istologico.	Intervento di nefrosurrenalectomia destra. Chemioterapia secondo protocollo TW AIEOP 2003.	Viva in CCR
D.B.	F	Neuroblastoma	4 mesi	Condizioni generali scadute e anemia.	Ecografia addome; TC torace-addome; scintigrafia total-body con <sup>123</sup> I MIBG. Esame istologico.	Chemioterapia protocollo European Infant Neuroblastoma Study, stadio 4 myc-n non amplificato. Asportazione di noduli sottocutanei a livello cranico (lesioni metastatiche). Supporto nutrizionale prolungato.	Deceduta a 2 anni dalla diagnosi per neoplasia secondaria.
E.K.	F	Leucemia mieloide acuta M4	11 mesi	Anemia e leucocitosi. Neoformazione della parete orbitaria sinistra. Scadimento delle condizioni generali.	Emocromo; aspirato midollare; rachicentesi. Esame istologico	Chemioterapia protocollo AIEOP LAM 2002-01. Recidiva meningea trattata con chemioterapia Citarabina alte dosi. 2° recidiva meningea trattata con rachicentesi medicate e Radioterapia craniocefalica. TCSE.	Viva in 3°RC



S.C.	F	Tumore di Wilms senza anaplasia (componente blastematosi)	12 mesi	Prolungata astenia, massa palpabile in emiaddome sinistro, non dolente né dolorabile.	Ecografia addominale; TC addome-torace. Esame istologico.	Chemioterapia secondo protocollo TW AIEOP 2003. Intervento chirurgico di asportazione della massa residua (eminefrectomia sinistra). Chemioterapia adiuvante.	Viva in CCR
I.N.	F	Neuroblastoma stadio 1	2 mesi	Riscontro occasionale di massa surrenalica destra.	Ecografia addome; RMN addome. Esame istologico.	Intervento chirurgico di asportazione della massa. non ulteriori terapie.	Viva in CCR
C.T.	F	Leucemia mieloide acuta M0	6 mesi	Episodio di febbre persistente, con tosse e comparsa di strie di sangue nelle feci. Splenomegalia.	Emocromo; Aspirato midollare. Biologia molecolare (pos per t(4;11) MLL/AF4)	Chemioterapia protocollo AIEOP/LAM 2002/01 . TCSE.	Viva in 1°RC
I.C.	F	Leucemia linfoblastica acuta	10 mesi	Splenomegalia alla palpazione. Asimmetria facciale (paralisi di Bell). Comparsa di petecchie e peggioramento della paralisi.	Emocromo; Aspirato midollare. Biologia molecolare (pos per t(4;11) MLL/AF4)	Chemioterapia protocollo AIEOP LLA Interfant 2006. Ricaduta C-ALL e trattamento protocollo LLA REC 2003. TCSE.	Viva in 2° RC
F.DC.	M	Tumore teratoide/rabdoide atipico	10 mesi	Vomito persistente e comparsa di sopore.	RMN encefalo. Esame istologico	N. 3 interventi neurochirurgici. Chemioterapia secondo protocollo AT/RT < 3aa. Progressione di malattia. Chemioterapia post-operatoria.	Deceduto a 1 anno e mezzo dalla diagnosi per progressione di malattia.

L.G.	M	Leucemia linfoblastica acuta	7 mesi	Ematomi agli arti, petecchia sottomandibolare. Disappetenza e astenia. Emissione di sangue rosso vivo nelle feci.	Emocromo; Aspirato midollare. Biologia molecolare (pos. per t(4;11) riarrangiamento MLL/AF4)	Chemioterapia d'urgenza protocollo Interfant 99. TCSE. recidiva midollare di malattia post-TCSE. Chemioterapia protocollo AIEOP LLA 2000	Deceduto a 1 anno e mezzo dalla diagnosi per progressione di malattia.
S.Z.	M	Tumore teratoide/rabdoide atipico	4 mesi	Irrequietezza, pianto frequente, poi vomito alimentare "a getto", iporeattività agli stimoli ambientali.	TC e RMN encefalo. Esame istologico.	Intervento chirurgico di asportazione totale della massa. Chemioterapia secondo protocollo "BeBe SFOP <3anni".	Vivo in CCR
E.M.	M	Leucemia mieloide acuta M4 congenita	2 giorni	Alla nascita presenza di lesioni maculopapulari di colorito bluastrò (braccio destro, fronte, zigomi, tronco).	Emocromo; aspirato midollare; rachicentesi. Biologia molecolare (pos. per t(11;19)	Chemioterapia protocollo AIEOP LAM 2002/01. TCSE.	Vivo in 2° RC
V.R.	M	Istiocitosi a cellule di Langherans	10 mesi	Febbre elevata con picchi superiori a 39° prevalentemente serotini, associata alla comparsa di linfadenomegalie a pacchetti in sede laterocervicale, sottoangolomandibolare, retronucale e successivamente inguinale bilaterale, non dolenti né dolorabili.	Emocromo; Biopsia linfonodo inguinale	nessun trattamento; atteggiamento "wait and see".	Vivo in CCR
R.S.	M	Epatoblastoma	4 mesi	Presenza dalla nascita di problemi neurologici e respiratori, bambino sottoposto a lunga serie di accertamenti, con riscontro di epatomegalia e lesione del V-VI segmento epatico.	Ecografia addome; TC total body; dosaggio alpha-feto-proteina. Esame istologico (biopsia epatica).	Chemioterapia protocollo SIOPEL 6.	Vivo in corso di terapia.

S.MD.M	M	Retinoblastoma bilaterale sporadico	8 mesi	Leucocoria bilaterale e strabismo dx.	Ecografia oculare; RMN encefalo e orbite; visita oculistica.	Chemioterapia secondo schema JET, protocollo Aziendale RB (Siena).	Vivo in corso di terapia.
A.C.	M	Epatoblastoma	10 mesi	Riscontro occasionale di neoformazione epatica durante iter di inquadramento per sindrome da iperaccrescimento.	Ecografia addome; TC torace addome; dosaggio alpha-feto-proteina.	Chemioterapia protocollo SIOPEL 6 . Intervento chirurgico di resezione epatica del V-VI segmento.	Vivo in CCR
A.L.	F	Nefroma mesoblastico congenito var. cellulare	1 mese	Riscontro di asimmetria nell'addome, dovuta ad una massa addominale di dimensioni notevoli. Condizioni generali scadute.	Ecografia addome; TC addome. Esame istologico.	Intervento di asportazione della massa e nefrectomia sinistra. Trattamento della nefrocalinosi del rene residuo con idratazione e Mg.	Viva in CCR
M.S	F	Tumore cerebrale (astrocitoma)	4 mesi	Presenza di nistagmo orizzontale rotatorio spontaneo e torcicollo. Scadimento delle condizioni generali.	RMN encefalo. Esame istologico	Intervento di asportazione del tumore.	Persa al follow-up.
C. PA.	F	Tumore cerebrale (oligodendrioma)	6 mesi	Comparsa di crisi temporali farmaco-resistenti, in contesto di normale sviluppo motorio.	TC e RMN encefalo. Esame istologico.	Intervento di asportazione del tumore. Non ulteriori terapie.	Viva in CCR

\*CCR: continua remissione completa.

\*\*RC: remissione completa.

## **Discussione**

Nello studio retrospettivo sui bambini con diagnosi di tumore nel primo anno di vita sono stati messi a confronto i dati raccolti con quelli presenti in letteratura; lo scopo è valutare l'andamento di questo tipo di pazienti nella nostra esperienza, ovviamente con i limiti imposti dall'esiguità della popolazione in esame.

Per quanto riguarda l'incidenza nella casistica, la percentuale di pazienti ammonta a circa il 9% della totalità dei casi, e la neoplasia più frequentemente diagnosticata sono le leucemie acute, seguite dai tumori cerebrali e dal neuroblastoma; quest'ultimo tumore nella letteratura risulta molto più rappresentato, e tale divario è dovuto principalmente al periodo ristretto di osservazione, ma in parte anche alla caratteristica che negli "infants" il neuroblastoma può non manifestarsi e recedere spontaneamente con l'età, facendo sì che una parte dei casi non venga diagnosticata.

L'aumento progressivo nel corso degli anni dell'incidenza generale è in accordo con i dati internazionali; inoltre si può evidenziare che in 2 pazienti le anomalie genetiche costituzionali hanno influito nel processo di carcinogenesi, predisponendo allo sviluppo precoce della neoplasia.

La sopravvivenza complessiva è di n.18 pazienti su 23 (4 deceduti e 1 perso al follow-up), con mortalità del 18,1%; la prognosi peggiore risulta nei tumori cerebrali. Tra le leucemie acute, che in letteratura hanno una percentuale di decessi alta nei bambini con diagnosi entro l'anno di vita, si è verificato finora un solo caso di morte su 6; questo risultato, seppur con scarsa validità data l'esigua casistica, sembra dimostrare che il TCSE abbia offerto maggiori possibilità di sopravvivenza in questi bambini (tutti sottoposti a trapianto), nonostante la presenza di dati discordanti in letteratura non permetta di deporre completamente a favore di tale procedura. L'esito dei casi di neuroblastoma è risultatato soddisfacente

come previsto, tranne in una piccola paziente, nella quale la diffusione metastatica alla diagnosi e l'iniziale resistenza del tumore al trattamento, ha deposto a favore di una terapia aggressiva, tra cui l'utilizzo prolungato di chemioterapici, come l'Etoposide (VP16), che ha favorito l'insorgenza di una leucemia secondaria.

Le sequele a distanza al momento sono poco valutabili per la brevità del follow-up nella maggior parte dei pazienti; si può comunque affermare che al momento non ci sono stati effetti tardivi delle terapie, tranne il caso di neoplasia secondaria sopra descritto, e i pazienti fuori trattamento stanno crescendo senza problemi legati alla patologia oncologica e alla sua cura. Tuttavia la comparsa di sequele gravi può avvenire con intervallo libero da malattia anche di decenni, per cui i dati raccolti finora sono assolutamente parziali.

## **Casi clinici peculiari**

### ***Neuroblastoma 4S***

Il neuroblastoma 4S è uno stadio particolare di questa neoplasia, costituito da tumore primitivo localizzato (come negli stadi 1-2a-2b) con disseminazione limitata a cute, fegato e/o midollo osseo; è di frequente riscontro nei bambini entro l'anno di età e ha una percentuale di sopravvivenza superiore al 70%.

#### *La storia di Samuele*

Samuele è un bambino nato a termine da prima gravidanza normodecorsa; a circa due mesi d'età ha presentato un episodio febbrile responsivo a terapia antibiotica, e nei giorni seguenti i genitori hanno notato una distensione addominale ingravescente, accompagnata da scarso appetito.

Per questi motivi hanno portato il bambino al P.S. pediatrico, dove i medici hanno rilevato scadimento delle condizioni generali, e addome in larga parte non trattabile alla palpazione; accertamenti ecografici hanno messo in evidenza una “grave epatomegalia a struttura sovvertita, che occupa pressochè tutto l’addome, dislocando gli organi contigui”, confermata dalla TC eseguita nei giorni successivi, che documenta “una marcata epatomegalia con margine epatico inferiore che raggiunge la fossa iliaca destra”. Inoltre viene evidenziata “una tumefazione surrenalica destra di dimensioni 41x32x50”.

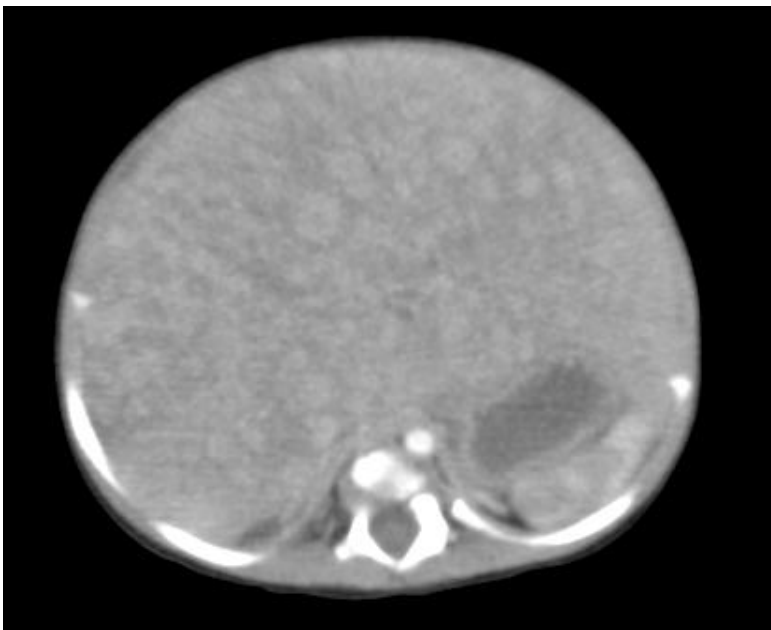


Immagine TC addome alla diagnosi (sezione trasversale): il fegato, di aspetto nodulare, occupa la maggior parte dell’addome.



Immagine TC addome alla diagnosi (sezione frontale). Il fegato occupa la maggior parte dell’addome, schiacciando gli organi addominali nei quadranti sinistri (soprattutto inferiore).

Il sospetto clinico di neuroblastoma è stato confermato dai risultati ematochimici, con valori di enolasi neuro-specifica (NSE) e dei cataboliti urinari delle catecolamine (acido vanilmandelico e omovanillico) molto superiori ai limiti; anche la scintigrafia con  $^{131}\text{I}$ -MIBG, eseguita qualche giorno più tardi, indica “reperti compatibili con neuroblastoma surrenalico destro e diffuso interessamento epatico”

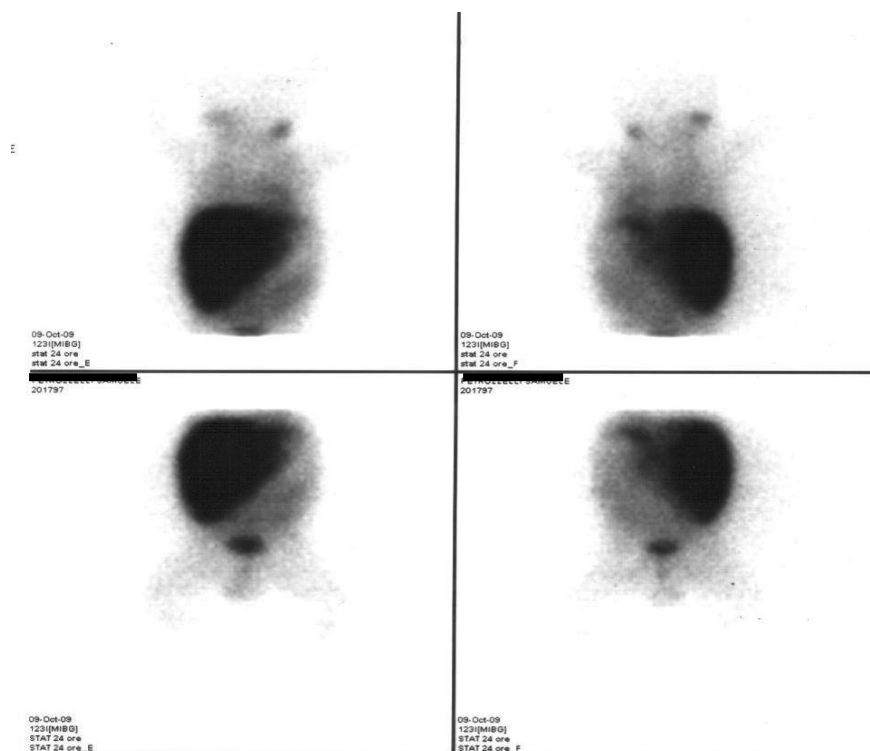


Immagine della scintigrafia con MIBG. Notare la grandezza dell'area di captazione del fegato

A causa del progressivo peggioramento dello stato del paziente (compromissione respiratoria dovuta alla voluminosa massa addominale, disfunzione epatica, difficoltà di alimentazione) è stata intrapresa una terapia citoreducitiva sulla base del quadro clinico-strumentale. Samuele è lentamente ma progressivamente migliorato, e alcuni mesi dopo, riscontrato un lieve aumento della lesione surrenalica, è stato effettuato un intervento chirurgico di surrenalectomia destra e biopsia epatica, cui non sono seguite ulteriori terapie.



Immagine TC prima dell'intervento di surrenectomia; nel riquadro una sezione del tumore, che origina dal surrene destro. Notare la riduzione delle dimensioni epatiche dopo chemioterapia sistemica.

A distanza di circa 10 mesi dall'intervento il bambino appare in buone condizioni, vivace e reattivo, con adeguato accrescimento statuto-ponderale; effettua controlli periodici ecografici ed ematochimici, TC e scintigrafici, in particolare per monitoraggio del fegato, il cui aspetto è rimasto leggermente disomogeneo nonostante il trattamento (lesioni simil-cicatriziali).

### ***Leucemia acuta congenita***

La leucemia congenita è una neoplasia rara, diagnosticata in un periodo compreso dalla nascita alle quattro settimane di vita; la maggior parte dei pazienti (circa 80%) hanno un fenotipo mieloide, e in un quarto dei casi si riscontra un coinvolgimento cutaneo con lesioni nodulari, di colorito bluastro, distribuite in varie parti della superficie corporea.

#### ***La storia di Edoardo***

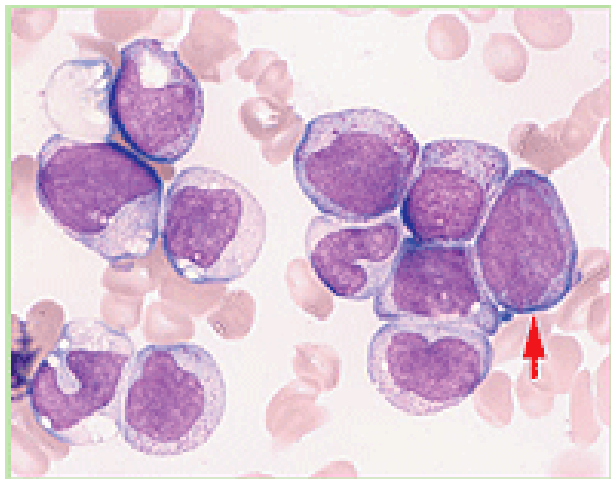
Edoardo è nato da gravidanza normodecorsa, con parto complicato da giri di funicolo al collo e procidenza dell'arto superiore destro; subito dopo la nascita sono state notate lesioni cutanee maculo-nodulari, di colorito rosso-bluastro, localizzate agli arti superiori, al tronco e alla testa.





Lesioni cutanee nella leucemia congenita. La freccia indica due lesioni ben evidenti.

Gli esami ematochimici hanno evidenziato la presenza di leucocitosi (GB 56800/mmc) con 41% di blasti; l'aspirato midollare ha confermato la presenza di precursori immaturi, con aspetto monocitoide e mieloblastico, portando alla diagnosi di leucemia mieloide acuta M4 sec. FAB. Una rachicentesi esplorativa ha documentato l'impegno del sistema nervoso centrale (42 elementi/mmc).



Leucemia mieloide acuta M4 (mielomonocitica). All'esame istologico sono visibili cellule granulocitarie e monocitarie; entrambi i tipi devono essere in numero >20% delle cellule leucemiche.

Il bambino ha eseguito 2 cicli di terapia di induzione (Ara-C 3,25 mg/kg/die x 5 gg infus. continua + Daunomicina 1,5 mg/kg x 1g + Ara-C 10 mg IT) ottenendo una prima remissione completa. Ha successivamente

eseguito 2 cicli di chemioterapia di consolidamento (Ara-C ad alte dosi). Dopo circa sette mesi ha presentato recidiva midollare di malattia, e, dopo il raggiungimento di una seconda remissione completa, è stato deciso di sottoporre il paziente a Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE) con cellule staminali cordonali da donatore non familiare, che ha avuto esito positivo.

A distanza di otto anni dalla prima diagnosi e circa sei e mezzo dal trapianto, Edoardo sta bene; presenta una lieve GVHD (graft versus host disease) cronica a livello cutaneo, per il resto ha un buon accrescimento e non ha avuto al momento ulteriori sequele.

## ***Tumori associati a sindromi genetiche***

### *Epatoblastoma e sindrome di Beckwith-Wiedemann*

La sindrome di Beckwith-Wiedemann è un disordine di iperaccrescimento che può essere caratterizzato da macroglossia, visceromegalia, macrosomia, difetti della parete addominale (in particolare onfalocele ed ernia ombelicale), anomalie dell'impianto o della morfologia auricolare, ipoglicemia neonatale persistente; è causata da alterazioni nell'espressione dei geni localizzati sul braccio corto del cromosoma 11 (11p15), e i pazienti affetti sono predisposti allo sviluppo di neoplasie a cellule embrionarie, frequentemente il tumore di Wilms ma anche l'epatoblastoma, ed è previsto lo screening per questi tumori nei pazienti affetti.

### *La storia di Antonio*

Antonio è un bambino giunto nella U.O. in seguito a riscontro ecografico di

una neoformazione epatica sospetta per neoplasia, durante una serie di indagini per l'inquadramento di sindrome da iperaccrescimento. Infatti alla nascita presentava evidente macroglossia, con lingua sporgente dal cavo orale, ed è stato posto il sospetto di sindrome di Beckwith-Wiedemann; quando è giunto per l'inquadramento diagnostico della lesione (età 10 mesi) il peso era 10 kg e la lunghezza 75 cm, valori posti al 75° percentile della curva di crescita, denotando una lieve macrosomia. Gli esami genetici hanno evidenziato la presenza di disomia unilaterale paterna per la regione 11p15.5, con perdita dell'allele materno e duplicazione di quello paterno, quadro che ha confermato la sindrome avvalorando l'ipotesi di neoplasia epatica.

Il bambino è stato sottoposto ad indagini strumentali e di laboratorio, con risultati indicativi per diagnosi di epatoblastoma. La TC dell'addome descriveva la presenza di una "formazione espansiva epatica, parenchimatosa, che interessa i segmenti IV-V-VI. I diametri sono circa 10 cm in senso longitudinale, 8 cm in senso laterale e 8 cm in senso anteroposteriore."

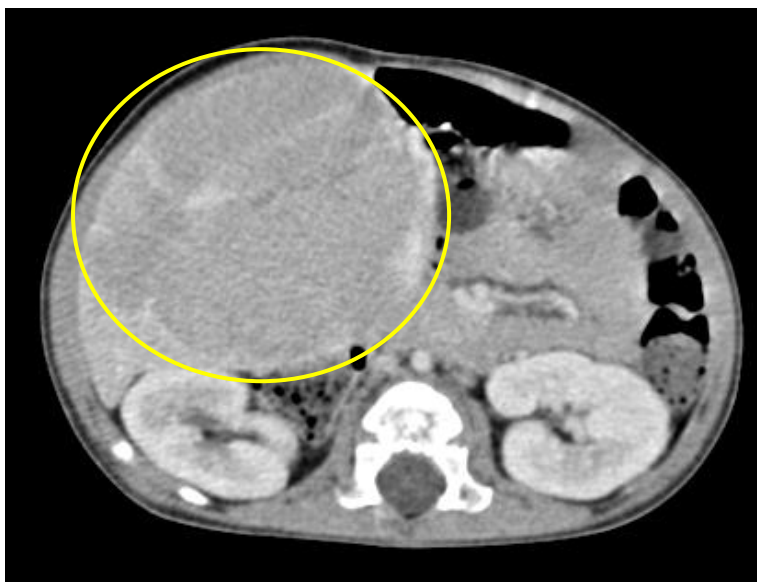


Immagine TC alla diagnosi; in evidenza una sezione della massa di origine epatica

Gli esami ematochimici evidenziavano valori molto aumentati di  $\alpha$ -feto-proteina, pari a 60500ng/ml. Sulla base del quadro clinico-strumentale è stato intrapreso il trattamento chemioterapico secondo il protocollo SIOPEL 6.

Dopo 5 cicli di terapia la lesione è apparsa notevolmente ridotta, per cui il bambino è stato sottoposto a intervento chirurgico di resezione epatica atipica del V-VI segmento, seguito da chemioterapia post-operatoria.

Antonio attualmente è in continua completa remissione dal punto di vista oncologico, effettua controlli mensili, e non mostra sequele al trattamento; dal punto di vista della sindrome di cui è affetto, presenta, oltre alla macroglossia, lievi alterazioni renali, modesta epatomegalia e la crescita statuto-ponderale risulta poco superiore al 50° percentile.

## **Conclusioni**

I tumori nel primo anno di vita sono una patologia molto rara, con incidenza di 1 bambino ogni 4300, e rappresentano il 10% circa delle patologie diagnosticate in età < 15 anni. L'eziologia non è nota, si suppone comunque l'importanza della componente genetica, considerando il breve periodo di esposizione ambientale dei pazienti.

Le neoplasie nel lattante si caratterizzano per alcune peculiarità sia per quanto riguarda il tipo istologico, sia per il decorso clinico.

Il tumore più frequente è infatti il neuroblastoma, poi a seguire leucemie acute, tumori cerebrali, tumori renali, retinoblastoma e altre tipologie più rare. Sebbene la prognosi sia complessivamente peggiore rispetto ai pazienti nelle altre fasce d'età, alcuni tipi di neoplasia hanno un decorso più favorevole, in particolare il neuroblastoma (con possibilità di regressione spontanea nello stadio IVS), il nefroblastoma e il retinoblastoma.

La diagnosi può essere tardiva per la presenza di sintomatologia non specifica, il che consente un avanzamento della malattia; spesso il sospetto subentra solo in presenza di quadri particolarmente gravi, quando la neoplasia è ormai diffusa. Per questo è importante l'esecuzione di un accurato esame obiettivo nel bambino piccolo, perché è possibile trovare segni, ad esempio una massa addominale alla palpazione, che possono indirizzare verso una diagnosi più precoce.

Il trattamento delle neoplasie nel primo anno di vita deve tenere conto della peculiare situazione di immaturità dei vari organi e apparati, in rapido sviluppo e accrescimento. Ciò espone i piccoli pazienti a rischio di tossicità molto più elevato rispetto ai bambini delle età successive.

Le terapie utilizzate si differenziano pertanto dai protocolli pediatrici standard, sia per il tipo di farmaci che per il loro dosaggio e consentono la

guarigione complessivamente in circa la metà dei pazienti, con tassi che variano dall'80% del neuroblastoma al 20% dell'ependimoma.

Nei bambini guariti c'è il rischio di sviluppare una seconda neoplasia anche a distanza di anni, per questo è necessario un attento monitoraggio nel tempo. Inoltre sono possibili sequele del trattamento a livello di vari organi e apparati che possono influire sulla normale crescita del bambino, in particolare a carico del sistema endocrino (ipofisi, tiroide), del sistema nervoso e dell'apparato cardio-circolatorio.

Dalla nostra casistica sono emerse alcune caratteristiche interessanti. Un aspetto riguarda la frequenza dei tipi istologici, con maggior incidenza di leucemie acute rispetto a quanto descritto in letteratura; inoltre per questa patologia la mortalità è risultata inferiore (1 paziente deceduto su 6) rispetto all'atteso. Anche se i dati sono parziali per l'esiguità della popolazione in esame, si può supporre che il trapianto di midollo (effettuato in tutti i pazienti) abbia offerto maggiori possibilità di guarigione a questi bambini.

Al momento inoltre non si riscontrano particolari sequele nei pazienti, considerando comunque il breve periodo di follow-up effettuato (mediana 24 mesi); da segnalare tuttavia il manifestarsi di una neoplasia secondaria in una paziente.

I pazienti trattati nel primo anno di vita per neoplasia sono sottoposti a follow-up auxologico e endocrinologico e al momento non si sono osservate alterazioni significative in nessun soggetto.

## Bibliografia

Basso G., Silvestrini R. *Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i tumori in età pediatrica* Ist. Superiore di Sanità, Alleanza contro il cancro, 2008

Balmer A, Munier F, Zografos L. *New strategies in the management of retinoblastoma* J Fr Ophtalmol. 2002 Feb;25(2):187-93

Jean Benard, Gilda Raguenez, Audrey Kauffmann, Alexander Valent, Hugues Ripoché, Virginie Joulin, Bastien Job, Gise`le Danglot, Sabrina Cantais, Thomas Robert *MYCN-non-amplified metastatic neuroblastoma with good prognosis and spontaneous regression: A molecular portrait of stage 4S* Molecular Oncology 2 (2008) 261–271

Carolyn A. Felix, Beverly J. Lange *Leukemia in infants* The Oncologist, Vol. 4, No. 3, 225-240, June 1999

Choi JH, Lee HB, Park CW, Lee CH. *A case of congenital leukemia cutis.* Ann Dermatol. 2009 Feb;21(1):66-70. Epub 2009 Feb 28.

Czauderna P, Perilongo G *Hepatoblastoma* Orphanet Encyclopedia, July 2004

Di Cataldo A, Dau D, Conte M, Parodi S, De Bernardi B, Giuliano M, Pession A, Viscardi E, Luksch R, Castellano A, Bertuna G, Haupt R; *Diagnostic and prognostic markers in infants with disseminated neuroblastoma: a retrospective analysis from the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma.* Med Sci Monit. 2009 Jan;15(1):MT11-8

Garre' ML, Cama A, Milanaccio C, Gandola L, Massimino M, Dallorso S. *New concepts in the treatment of brain tumors in very young children* Expert Rev Neurother. 2006 Apr;6(4):489-500.

G. Bartolozzi. *Il riflesso rosso nel neonato, nel lattante e nel bambino*. Medico e Bambino pagine elettroniche 2009;12(1)

Geyer JR, Sposto R, Jennings M, Boyett JM, Axtell RA, Breiger D, Broxson E, Donahue B, Finlay JL, Goldwein JW, Heier LA, Johnson D, Mazewski C, Miller DC, Packer R, Puccetti D, Radcliffe J, Tao ML, Shiminski-Maher T; Children's Cancer Group. *Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group*. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7621-31.

Gicquel C, Rossignol S, Le Bouc Y *Beckwith-Wiedemann Syndrome* Orphanet Encyclopedia, March 2005

Glick RD, Hicks MJ, Nuchtern JG, Wesson DE, Olutoye OO, Cass DL. *Renal tumors in infants less than 6 months of age*. J Pediatr Surg. 2004 Apr;39(4):522-5.

Gómez-Martínez R, Silva-Padilla N, Torres-Sauza B, Huerta-Rosas J. *Solid malignant neoplasms in the first year of life* An Pediatr (Barc). 2005 Jun;62(6):529-34.

Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL *Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992*. J Pediatr Hematol Oncol. 1997 Sep-Oct;19(5):428-32.

Hilden JM, Watterson J, Longee DC, Moertel CL, Dunn ME, Kurtzberg J,



Scheithauer BW. *Central nervous system atypical teratoid tumor/rhabdoid tumor: response to intensive therapy and review of the literature.* J Neurooncol. 1998 Dec;40(3):265-75.

James G. Gurney, Malcolm A. Smith, Julie A. Ross *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents, US SEER Program 1975-1995* National Cancer Institute

Jean E. Sanders, Ho Joon Im, Paul A. Hoffmeister, Ted A. Gooley, Ann E. Woolfrey, Paul A. Carpenter, Robert G. Andrews, Eileen M. Bryant, and Frederick R. Appelbaum *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia* Blood, 1 May 2005, Vol. 105

Kenneth S. Resnik, MD; Bruce B. Brod, MD *Leukemia Cutis in Congenital Leukemia* Arch Dermatol. 1993;129(10):1301-1306.

Koshinaga Tsugumichi Shichiya Hiroyuki *Wilms tumor and other infant renal tumors* Japanese Journal of Pediatric Oncology

Levie NS, de Kraker J, Bökkerink JP, Appel IM, Aronson DC. *SIOP treatment guidelines for renal tumours in small infants: fact or fantasy?* Eur J Surg Oncol. 2000 Sep;26(6):567-70.

McNeil DE, Brown M, Ching A, DeBaun MR *Screening for Wilms tumor and hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndromes: a cost-effective model.* Med Pediatr Oncol. 2001 Oct;37(4):349-56.

Park JR, Eggert A, Caron H *Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment* Pediatr Clin North Am. 2008 Feb;55(1):97-120

Perek D, Brozyna A, Dembowska-Baginska B, Stypinska M, Sojka M, Bacewicz L, Polnik D, Kalicinski P. *Tumours in newborns and infants up to three months of life. One institution experience* Med Wieku Rozwoj. 2006 Jul-Sep.

Philip A. Pizzo, David G. Poplack *Principles and practice of pediatric oncology* Lippincott Williams & Wilkins, 2006

Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, Skinner R, Stevens MC, Hawkins MM; British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group. *Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer.* JAMA. 2010 Jul 14;304(2):172-9

Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL *Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study.* J Natl Cancer Inst. 1996 Jan 3;88(1):24-31.

Van Der Pal HJ, Van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, Van Den Bos C, Oldenburger F, Koning CC, Van Leeuwen FE, Kremer LC. *Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study.* Arch Intern Med. 2010 Jul 26;170(14):1247-55.