

Oncologia pediatrica: le tappe della diagnosi

PAOLO PAOLUCCI¹, ILARIA MARIOTTI², ELENA BIGI³, SIMONE SCHIAVO³, CARMEN CANO¹

¹UO di Ematologia e Oncologia Pediatrica; ²Scuola di Specializzazione di Pediatria

³Medico Frequentatore, Università di Modena e Reggio Emilia

Raramente l'oncologia è entrata nelle pagine di "Medico e Bambino". Non è un caso: l'oncologia, come la neonatologia, costituiscono ormai due super-branchie altamente tecniche; entrambe, per ciò che riguarda l'intervento terapeutico dove questo è necessario, strettamente specialistiche e strettamente ospedaliere. La neonatologia peraltro riguarda, alla fine, il 100% dei bambini e il 100% degli ospedali, anche di rete, e ha forti implicazioni dirette, non limitate alle prime settimane, anche per la pediatria di famiglia; l'oncologia riguarda invece, direttamente e per il primo impatto, la pediatria di famiglia e l'ospedale generale solo per lo 0,2% dei nati (e, per il sospetto diagnostico allargato, non più del 2%). Tuttavia il tumore rappresenta ancora, con gli incidenti, la prima causa di morte del bambino dopo l'anno di vita (prima, le cause principali sono legate a problemi pre e perinatali). Inoltre, già nel presente e più nel futuro, col rapido aumentare dei bambini guariti di tumore e dei bambini in remissione e con lunga necessità di assistenza cooperativa ospedale/territorio, è doveroso che almeno una parte delle molte conoscenze sofisticate pertinenti all'oncologia filtrino nella pediatria generale. L'articolo ha diversi piani di lettura, progressivamente più impegnativi: uno, epidemiologico e di biologia generale, riguarda la diversa natura e la diversa prognosi del tumore nel bambino, nell'adolescente e nell'adulto; un secondo riguarda il sospetto diagnostico nelle sue linee generali; il terzo dà un panorama, per ciascun tumore, dei progressi tecnologici, ma non solo, che hanno fatto, in questi anni, dell'oncologia pediatrica "una cosa diversa".

Nel corso del millennio, oltre un individuo su 900, di età 16-45 anni, sarà un guarito di cancro curato in età evolutiva¹. Questo rapporto dà la misura del successo dell'oncologia pediatrica, evidenziato dalle percentuali di incidenza dei tumori dell'età evolutiva (Figura 1) e dai dati di sopravvivenza (SUR) maturati negli ultimi 40 anni (Figura 2).

Le ragioni sono di diversa natura a partire dalla loro origine: i tumori dell'adulto originano in genere da tessuto epiteliale (carcinomi), quelli infantili originano prevalentemente dal mesoderma (osso, muscolo, derma; apparati uro-genitale, emopoietico, vascolare). Anche l'interazione tra fattori ambientali e caratteristiche genetiche gioca un ruolo più rilevante nei tumori degli adulti rispetto a quelli infantili, stante la durata di esposizione. Di fatto, il 10% dei tumori infantili si diagnostica già nel primo anno di vita. Mentre il tasso di SUR della popolazione adulta statunitense affetta da tumore appare più alto rispetto a quello europeo, soprattutto per quanto riguarda i pazienti più anziani, nel caso della popolazio-

PAEDIATRIC ONCOLOGY: EVOLUTION OF THE DIAGNOSTIC APPROACH

(Medico e Bambino 2009;28:85-93)

Key words

Childhood tumours, Diagnosis, Research progresses

Summary

The objective of cure for more than 70% of children with cancer outlines the successful routes built up by paediatric oncologists over the latest 40 years. This successful story stands for the development and evolution of the diagnostic routes where the clinical diagnosis of a paediatric tumour still represents a fundamental step. Indeed, as opposed to adult tumours, primary and secondary prevention do not work in paediatric oncology. Childhood tumours derive mainly from embryonic cells, i.e. undifferentiated resting stem cells, as opposed to adult tumours deriving generally from differentiated proliferating cells mainly of epithelial origin (carcinomas). As a consequence, the former cells lack of markers useful for their indirect identification, the latter cells need to enter processes of "de-differentiation", which favour the production of more and more easily identifiable tumour markers (precocious diagnosis). Nevertheless, clinical diagnosis developed in strict conjunction with a number of research progresses in the fields of cytomorphology, immunophenotyping, cytogenetics and molecular genetics stands as a fundamental step. A precise identification of tumour cells by differential diagnosis is the first element of a successful treatment, since tumours show wide variation in response to specific therapies and their misdiagnosis can lead to suboptimal therapy. In recent years, knowledge of the molecular genetics of childhood cancers has been increasing at an exponential rate. The study of the molecular mechanisms of oncogenesis has led to an understanding of the role that tumour suppressors, oncogenes, and deoxyribonucleic acid (DNA) repair genes play in the development of the disease. Chromosomal translocations can lead to the disruption of growth regulatory genes and/or the formation of growth stimulatory fusion genes in leukaemias and some solid tumours. These alterations can occur sporadically or can be inherited, which often leads to cancer in children or young adults. Therefore, the development of more specific diagnostic tools, allowing a continuous reassessment of the bio-molecular features of paediatric tumours, has prompted important improvements of patients' risk group definition in order to develop more and more targeted clinical trials. Finally, it is conceivable that the progress of our understanding of the molecular bases of the neoplastic transformation will open more opportunities to interfere directly with genes and their products altered inside the tumour cell.

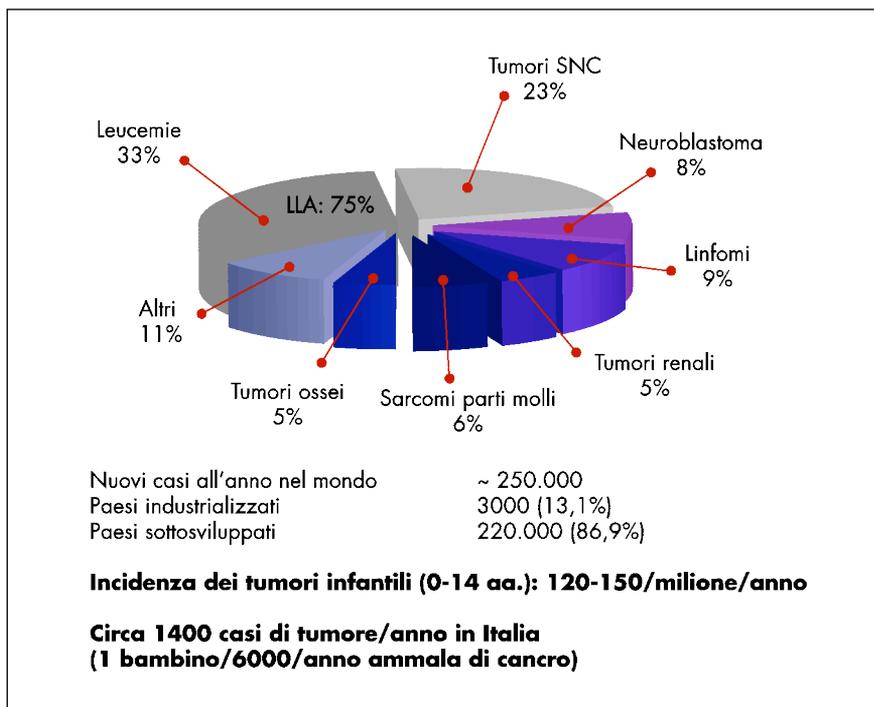


Figura 1. Incidenza dei tumori nell'età evolutiva.

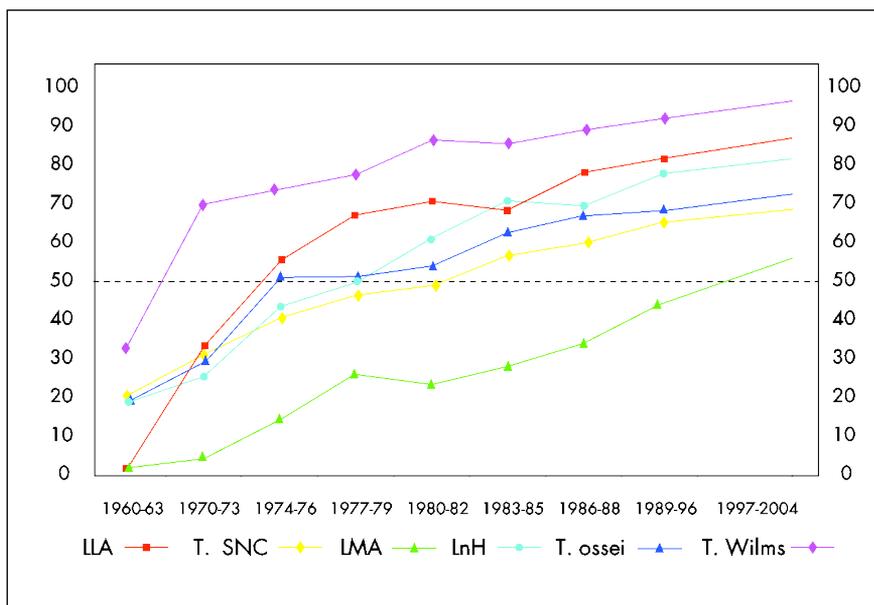


Figura 2. Sopravvivenza nei tumori dell'età evolutiva. Legenda: LLA = leucemia linfoblastica acuta; T. SNC = tumori del sistema nervoso centrale; LMA = leucemia mieloide acuta; LnH = linfoma non-Hodgkin.

ne infantile è stata dimostrata una sostanziale sovrapposibilità tra le SUR nei due continenti², salvo che nell'Est europeo. Questo dato potrebbe essere ricondotto al fatto che i tumori infantili presentano una maggiore responsività

alla terapia, ma anche all'evidenza che i pazienti pediatrici accedono a trattamenti omogenei. Infatti, la diversa accessibilità a protocolli terapeutici aggiornati determina le differenze esistenti di SUR infantile² tra Paesi econo-

micamente sviluppati (70-75% di cura) e Paesi più poveri (28-30% di cura) (*inequality gap*).

Indubbiamente, nonostante una limitata disponibilità di farmaci innovativi in oncologia pediatrica, il superiore grado della loro curabilità può essere ascritto al precocissimo sviluppo di protocolli comuni di terapia, multicentrici, nazionali e internazionali (*clinical trial*). Le sostanziali differenze in termini di cura dei tumori dell'adolescente, quando trattati in ambito oncologico pediatrico rispetto ai centri di oncologia dell'adulto, parlano in questa direzione³.

I dati del Registro dei Tumori Infantili del Piemonte³, l'unico di riferimento in Italia, mostrano che nell'arco di 40 anni i tumori dell'età evolutiva sono passati dalla condizione di malattie fatali a malattie guaribili (> 70% dei casi), in analogia al resto del mondo industrializzato. Ciò ha riguardato il tumore di Wilms, la malattia di Hodgkin (MH), la leucemia linfoblastica acuta (LLA), che mostrano eccellenti percentuali di SUR (75-95%), grazie all'introduzione di chemioterapia (CT) combinata e di programmi di intensificazione terapeutica con chirurgia (CHIR) e radioterapia (RT), al miglioramento delle terapie di supporto e al trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Ciò nonostante, circa un terzo dei bambini muore tuttora di cancro o per tossicità precoce e/o tardiva della terapia. Pertanto, è necessario sia un uso più appropriato dei farmaci disponibili (terapie "convenzionali"), subordinato alla conoscenza dei meccanismi biologico-molecolari determinanti per lo sviluppo di queste neoplasie, sia l'avvento di nuovi farmaci attivi, capaci di intervenire sulle basi bio-molecolari dei processi di crescita e progressione neoplastica (*target therapy*), ovvero in grado di garantire una SUR migliore, minori effetti tossici e una migliore qualità di vita. La presente situazione va in parte ascritta al fatto che circa l'80% dei farmaci attualmente impiegati non hanno seguito specifiche sperimentazioni in età pediatrica, stanti l'oggettiva difficoltà di avviare sperimentazioni nei

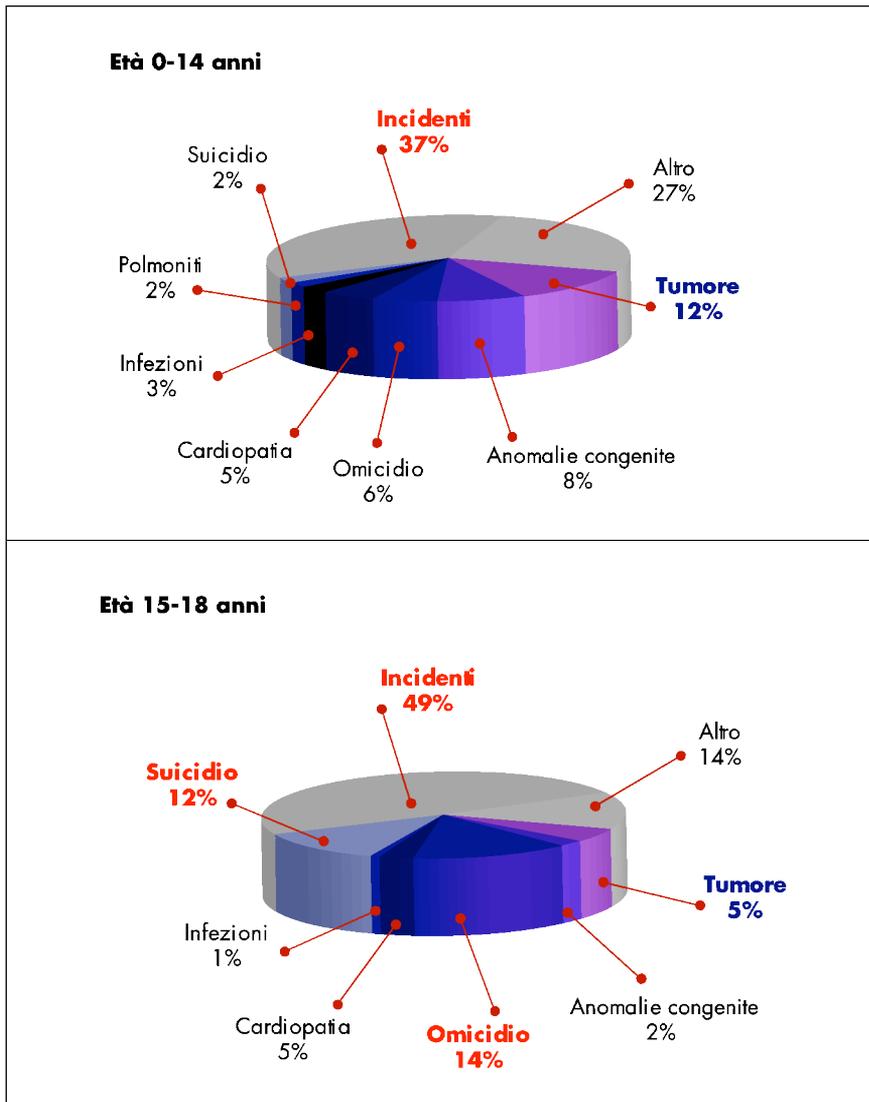


Figura 3. Cause di morte in età evolutiva.

bambini e il relativo scarso interesse economico da parte dell'industria.

La Direttiva Europea (2001/20/EC) e la più recente normativa sulla sperimentazione dei farmaci in età evolutiva [Regulation (EC) n. 1901 e n. 1902/2006] sono volte a mutare questa situazione in futuro, garantendo ai bambini cure migliori (sicurezza, qualità, efficacia) rispetto al passato. Ne deriverà un positivo impulso alla metodologia degli studi clinici pediatrici nel dover analizzare il potenziale di un nuovo farmaco su linee cellulari tumorali, colture di cellule tumorali e successivamente su modelli animali, per studi di efficacia e tossicità, per passa-

re poi alla definizione della massima dose tollerata, ai relativi studi di farmacocinetica e farmacodinamica, con forti implicazioni in merito alle formulazioni pediatriche, aspetto fino ad oggi totalmente ignorato.

LA DIVERSA CURABILITÀ DEI TUMORI INFANTILI E DEI TUMORI ADOLESCENZIALI

La definizione di età evolutiva 0-18 anni, come sancito in Europa, merita una precisazione in ambito oncologico pediatrico. Si parla di tumori infantili per la fascia di età 0-14 anni e di tumo-

ri dell'adolescenza per la fascia 15-18 anni, rispettivamente quale seconda e quarta causa di morte⁴ (Figura 3). Si tratta in ogni caso di malattie rare, circa l'1% del totale delle neoplasie, comunque prima causa di morte per malattia.

Per quanto riguarda la LLA, la SUR a 5 anni dal completamento della terapia è aumentata nell'arco di venticinque anni dal 25-30% (1970-'74) all'88% (1995-'99); analogamente quella dei tumori del sistema nervoso centrale (SNC) è aumentata dal 30-35% (1970-'74) al 65-70% (1990-'94)³. Anche per quanto riguarda la leucemia acuta non linfoblastica, grazie all'utilizzo di CT più intensiva e al TCSE, negli ultimi anni si è evidenziato un miglioramento della SUR a 5 anni, aumentata dal 18-20% (1975-'79) al 50-60% (1995-'99), come pure nel caso dei linfomi non Hodgkin, grazie all'utilizzo di protocolli terapeutici parzialmente sovrapponibili a quelli della LLA ad alto rischio (dal 30-40%, 1975-'79, al 70-80%, 1995-'99)³.

Al contrario, risultati meno esaltanti sono stati ottenuti nei tumori degli adolescenti (Figura 4), i quali, seppure con incidenza differente rispetto a quelli infantili, manifestano tipi di tumori diversi da quelli che interessano i bambini o la popolazione adulta. Tumori tipici dell'età pediatrica, ovvero, i tumori embrionali, sono assai rari negli adolescenti, così come i tumori epiteliali sono caratteristici nell'adulto.

L'osservazione che i risultati terapeutici siano inferiori e sostanzialmente stabili da circa una ventina di anni⁴ fa ritenere che alcuni processi "virtuosi" consolidati in oncologia pediatrica non abbiano trovato ancora spazio per svilupparsi negli adolescenti. Stante la comune evoluzione delle conoscenze nelle diverse neoplasie, non è dato sapere se tale differenza sia imputabile esclusivamente a diverse caratteristiche biologiche del tumore. Certamente, non può essere negato il vantaggio prognostico derivante dalla più consolidata consuetudine all'approccio multidisciplinare nel caso del tumore infantile, sostenuta dalla collaborazione su scala nazionale e internazionale finalizzata allo sviluppo di *clinical trials* non-com-

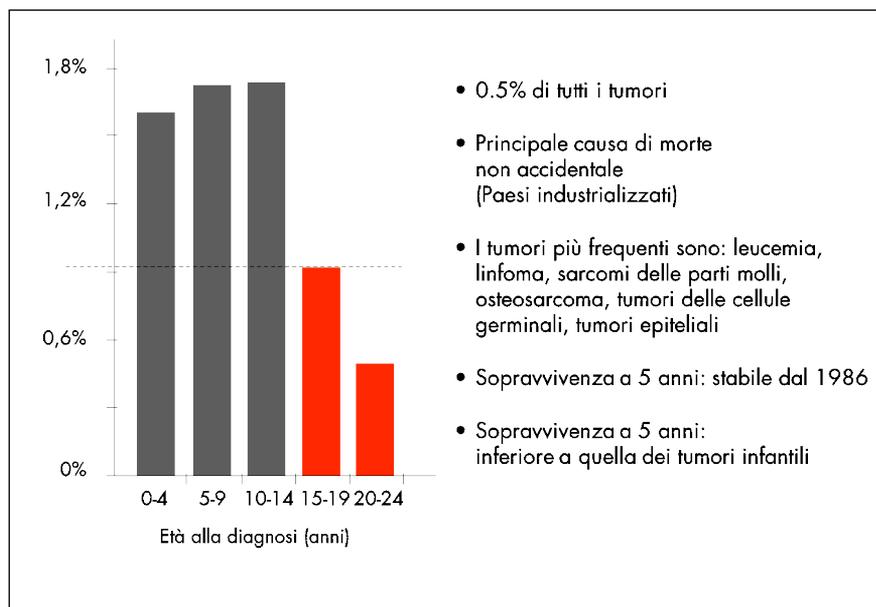


Figura 4. I tumori dell'adolescenza (da: Desandes E. *Cancer Treat Rev*, 2007, modificata).

mercials (partecipazione dei bambini pari al 75% verso il 7-10% degli adolescenti). Sembra inoltre emergere con qualche evidenza in questi ultimi anni che gli adolescenti curati in centri pediatrici hanno prognosi significativamente migliori a parità di condizioni rispetto a quelli curati in centri oncologici dell'adulto⁴.

LE PECULIARITÀ BIOLOGICHE DEI TUMORI INFANTILI

Nell'iter diagnostico delle neoplasie infantili si evidenzia un'ulteriore differenza rispetto all'adulto, in merito alla prevenzione primaria e secondaria o diagnosi precoce dei tumori, non evocabili in età evolutiva.

Per la prevenzione primaria rivestono particolare importanza gli studi per l'identificazione di marcatori e determinanti del rischio neoplastico e per lo sviluppo di strategie e procedure diagnostiche propedeutiche alla prevenzione del rischio. Al contrario, la diagnosi di tumore nell'età evolutiva è e resta una diagnosi eminentemente clinica (Tabella I). Parimenti, mentre nel caso di alcuni tumori dell'adulto è possibile attuare programmi di prevenzione secondaria (diagnosi precoce), detti programmi non esistono, né sono

operanti nel mondo, per i tumori infantili. La ragione di ciò risiede nella differenza di origine e di espressione biologica, a seconda che si tratti di tumori degli adulti o dei bambini.

La cellula tumorale dell'adulto deriva da una cellula differenziata, preferenzialmente di natura epiteliale (carcinomi), bloccata in senso evolutivo. Per diventare cellule tumorali, queste cellule bloccate nella loro morfologia, biologia e funzione, devono andare "geneticamente" incontro a processi di de-differenziazione, fenomeno che si traduce nella produzione di marcatori tumorali. Successivamente, avviene il processo di trasformazione in cellule maligne che, proliferando, danno progressivamente origine al tumore. È evidente che tale processo avviene secondo precise tappe bio-genetiche e secondo parametri temporali: su ciò si fonda il concetto di diagnosi precoce, donde lo screening di massa per alcuni carcinomi dell'adulto.

I tumori pediatrici derivano invece prevalentemente da cellule embrionali, non sono quasi mai dei carcinomi, derivando sostanzialmente da cellule staminali non differenziate, né bloccate, come nel caso dell'adulto. Per diventare cellula tumorale esse non vanno incontro ad alcun processo di de-differenziazione, donde la mancata produ-

MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DELLE NEOPLASIE PEDIATRICHE

Sintomi generali aspecifici

- Astenia
- Anoressia
- Dolore:
 - osseo persistente
 - osteo-articolare
 - addominale ricorrente
 - toracico

Sintomi specifici

- Febbre/febbricola
- Arresto o calo ponderale
- Tosse secca persistente
- Zoppia
- Linfadenomegalia
- Epatomegalia
- Splenomegalia
- Cefalea

Segni ematologici

- Pallore
- Porpora

Segni funzionali

- Iperensione arteriosa
- Turbe endocrinologiche da ipercreazione ormonale

Segni/sintomi di localizzazione

Diretti

- Massa visibile o palpabile
- Tumefazione d'organo
- Dolore

Indiretti

- Addome:
 - occlusione intestinale
 - ittero
 - edemi agli arti inferiori
 - ostruzione delle vie urinarie
- Torace:
 - tosse/dispnea
 - s. vena cava superiore
- SNC:
 - ipertensione endocranica
 - diplopia/atassia/dismetria
- SNP:
 - torcicollo neurogeno
 - segni di compressione spinale
 - segni di compressione dei nervi cranici
 - sindrome Claude-Bernard-Horner (miosi, ptosi, esoftalmo)
- Occhio:
 - leucocoria
 - esoftalmo/ecchimosi periorbitali

Tabella I

zione e presenza di marcatori tumorali nel bambino. In questo caso, è sufficiente una sola mutazione genetica per avere una cellula staminale tumorale, che tale può divenire in qualunque parte dell'organismo si trovi, attraverso un processo che non è sottoposto a tappe e tempi dei tumori dell'adulto. È noto infatti che le cellule embrionali non sono cellule antigenicamente determinate; possono migrare e diffondersi ovunque, soprattutto nell'ambito del sistema mesenchimale, anche molto prima della trasformazione neoplastica e risiedere, dormienti, per tempi molto variabili nei diversi siti di localizzazione dove possono stabilirsi senza dare alcun segno di sé, donde, di nuovo, la mancanza di marcatori, che ne consentono l'indiretta identificazione.

LA FATTIBILITÀ DI UNA DIAGNOSI PRECLINICA

L'unico esempio di tentativi di diagnosi precoce di tumore in oncologia pediatrica riguarda il **neuroblastoma**⁵. Negli anni '70, in Giappone, sono stati avviati programmi di screening per il neuroblastoma nei primi 6 mesi di vita, basati sul dosaggio delle catecolamine urinarie. Programmi simili, con metodologia più solida, sono stati condotti successivamente anche in Nord America, in Francia e in Germania. I risultati sono stati quelli di un aumento complessivo dei casi diagnosticati nel primo anno di vita, senza però incidere sulla mortalità complessiva. I programmi di screening sono perciò stati abbandonati⁶, per quanto siano emerse importanti informazioni sulla biologia e il decorso clinico delle forme diagnosticate.

LO SVILUPPO DELLE CONOSCENZE E LA DEFINIZIONE DEI PROFILI DI RISCHIO

Nonostante tale limitazione, lo sviluppo delle conoscenze sui tumori dell'età evolutiva ha prodotto, nel corso degli anni, un decisivo impulso alla comprensione dei meccanismi alla base della crescita e della progressione tumorale, consentendo di migliorare in modo significativo la definizione dei profili di "rischio". Tale percorso di conoscenza, alla cui evoluzione sono legati i principali successi dell'oncologia

pediatrica, si è compiuto nell'arco di alcuni decenni: le sue tappe sono state scandite dalle acquisizioni di tipo citochimico (anni '60), immuno-fenotipico (anni '70), citogenetico (anni '80), molecolare (anni '90), post-genomico (anni 2000), che si sono variamente integrate alle primordiali e pure rilevanti basi della diagnostica istologico-morfologica (1900) (Figura 5).

Questo lungo e complesso itinerario, tuttora non concluso, sintetizza sia il termine di diagnosticabilità dei tumori dell'età evolutiva sia quello della loro curabilità. Infatti, se da un lato l'insieme delle metodologie suddette variamente si integrano tra loro per la diagnosi dei diversi tipi di tumore, esse costituiscono anche la base per la definizione del gruppo di rischio di ogni neoplasia, che condiziona direttamente la strategia dell'intervento terapeutico, e pertanto la capacità di predire il grado di curabilità di un dato tumore in un dato individuo. Stante il progressivo incremento della percentuale di cura dei tumori dell'età evolutiva, si può intuire quanto sempre più rilevante sia stato il contributo reale che la qualità della diagnosi abbia conferito nel corso degli anni a rendere tale predittività sempre più corrispondente alla realtà.

LA PRESENTAZIONE E IL SOSPETTO CLINICO

Le modalità di presentazione delle neoplasie dell'infanzia comprendono sintomi generali e aspecifici, segni aspecifici, segni ematologici, segni funzionali, segni e sintomi di localizzazione (Tabella I).

Giova, inoltre, ricordare quelle che rappresentano vere insidie diagnostiche in oncologia pediatrica: la cefalea, il dolore osseo, osteo-articolare e, per il tumore osseo e il sarcoma, la zoppia, la tosse secca e persistente, il dolore addominale ricorrente, la linfoadenomegalia, il pallore, le ecchimosi, le quali, nel caso di persistenza sine causa, devono ragionevolmente rappresentare un giusto motivo di allarme e di approfondimento diagnostico.

Molto spesso, anzi nella maggioran-

za dei casi, il sospetto diagnostico, e a volte la stessa diagnosi sono quasi intuitivi: un pallore con porpora facilmente EVOCHERÀ, *prima facies*, una leucemia; una massa al collo difficilmente non evocherà un linfoma; una massa visibile o palpabile in addome difficilmente non richiamerà un tumore solido, quale che ne sia la natura; o un'andatura atassica e incerta, associata a cefalea, farà pensare in prima battuta a un tumore sotto-tentoriale. Viceversa, come appare chiaro da una lettura non superficiale della *Tabella I*, abbastanza spesso un sintomo comune come la febbre, o la zoppia, o il dolore addominale ricorrente POTRÀ NASCONDERE, o mascherare, nella sua banalità, un tumore del sangue, o dell'osso, o un sarcoma delle parti molli addominali. Infine, i tumori del bambino, nella loro rarità, posseggono una varietà istologica e di localizzazione che rende velleitario ogni tentativo di proposta sistematica e omnicomprensiva per un approccio diagnostico infallibile, tanto più in uno spazio così limitato.

Peraltro vale un principio generale: di fronte a ciascuno dei sintomi banali elencati in tabella, ove non si arrivi a una diagnosi clinica soddisfacente, o dove l'evoluzione o la severità dei sintomi non siano del tutto tranquillizzanti, o dove la preoccupazione dei parenti che spesso percepiscono senza saperlo esprimere un "cambiamento" nel bambino, o dove qualcosa, anche negli esami di routine, che quasi inevitabilmente vengono richiesti, ci sia qualcosa che non quadra (una PCR o una VES fuori posto, un emocromo non perfetto), il sospetto diagnostico (non espresso ai familiari) deve tenere in considerazione la (rara) possibilità di un tumore.

Il principio rimane, ma la sua applicazione alla routine è ovviamente problematica. Cercheremo allora, per i tumori meno rari, di aggiungere qualcosa di più specifico, sul picco di età di maggiore prevalenza, sul quadro clinico più tipico, sulle trappole diagnostiche (*pitfall*) più comuni.

Leucemia linfatica acuta: il tumore meno raro (0,1% dei nati); picco di incidenza per età < 5 anni; presentazione clinica

spesso confondibile con quella di una malattia infettiva (febbre, emocromo che orienta, ma non sempre esplicitamente verso una diagnosi ematologica, non sempre (anche) per un'anemia, più spesso per una neutropenia a < 2000 o a < 1000 , accompagnata da una piastrinopenia, che può essere da *borderline* (< 200) a significativa (< 150). La presenza di linfonodi o di milza di volume sospetto rafforza ovviamente l'ipotesi. La "trappola" più comune è rappresentata dal dolore osseo isolato (significativamente notturno), spesso solo episodico, ricorrente, breve, con ematologia (quasi) normale (ma quasi mai "veramente" normale).

Tumori endocranici (non uno ma molti, diversi tumori messi assieme per la localizzazione): incidenza globale 0,05%, picco di età > 15 anni per gli astrocitomi degli emisferi, 10-15 anni per il craniofaringioma, < 5 anni per i tumori sottotentoriali (ependimoma del IV ventricolo, glioma del tronco, astrocitoma del cervelletto, medulloblastoma).

Presentazione clinica: per i tumori sottotentoriali, sindrome da ipertensione endocranica, con cefalea, vomito senza nausea, torcicollo o posizione coatta del capo, andatura incerta; per il craniofaringioma, arresto della crescita e della maturazione sessuale; per i tumori emisferici, manifestazioni focali, specie epilettiche.

La trappola più comune per i tumori sottotentoriali sta nella frequenza e nella banalità del sintomo cefalea, nel dimenticarne però le "bandierine rosse" (cefalea notturna, senza familiarità, a esordio recente, progressiva, con vomito), "resistenza"

(freudiana?) del medico ad accettare di riconoscere il sospetto; inoltre nel suo ricorrere ad esami non invasivi a bassa e tardiva sensibilità che danno falsa sicurezza (EEG e fundus); per il craniofaringioma, il ritardo diagnostico dipende dalla intrinseca aspecificità e tardività dell'esordio (pubertà tarda) e dalla quasi impossibilità a riconoscere puntualmente (in assenza di un sistematico controllo sui percentili) l'arresto di crescita.

Retinoblastoma: ereditario; incidenza 0,005%; picco di età 0-2 anni; diagnosi per screening alla nascita (leucocoria), o per strabismo.

Nefroblastoma (tumore di Wilms): è la malignità più comune nel lattante; picco di età 2-5 anni; incidenza 0,0008%; presentazione: comune massa addominale; associazione a emi-ipertrofia, aniridia, malformazione renale.

Neuroblastoma: è la malignità più comune del lattante e rappresenta la prima causa di morte in età < 5 anni. Incidenza 0,0015%; picco di età 1-2 anni. Diagnosi preclinica possibile (screening); presentazione comune: massa addominale (retroperitoneale) che supera la linea mediana, con calcificazioni, associata a febbre, e/o diarrea, e/o encefalopatia con opsocloni; metastasi precoci.

Linfoma non-Hodgkin: incidenza 0,006%; picco di età 5-10 anni. Presentazione più comune: localizzazione addominale; dolore addominale anche ricorrente con sub-occlusione o occlusione, ascite in 2/3 dei casi; localizzazione mediastinica con tosse e/o sindrome mediastinica in 1/3 dei casi, più rara al collo. Ritardo diagnostico frequente.

Linfoma di Hodgkin: incidenza 0,004%; picco di età > 10 anni; presentazione più comune: massa al collo, con un 25% di interessamento dei linfonodi paratracheali nelle localizzazioni a destra e con un 15% di localizzazioni sottodiaframmatiche nelle localizzazioni a sinistra.

Rabdomiosarcoma e sarcomi delle parti molli: incidenza 0,0005%; picco di età < 5 anni; presentazione: sede troppo varia (orbitaria, o in cavità, come naso, vescica, vagina, uretra, cistifellea); metastasi, per lo più come massa indolente, e/o sintomi d'organo.

Tumori ossei (osteosarcoma, tumore di Ewing): incidenza 0,0007%; picco di età > 10 anni. Localizzazione tipica alle ossa lunghe, specie al femore (ma anche al bacino), con dolore, specie notturno, eventualmente tumefazione. *Pitfall:* sottovalutazione, ritardo o cattiva interpretazione della radioscintigrafia, ritardo della biopsia.

EVOLUZIONE DELLA DIAGNOSI DEI TUMORI INFANTILI

Il percorso diagnostico della **leucemia linfoblastica acuta** si avvale di un approccio multidisciplinare basato sullo studio clinico della malattia e sull'utilizzo di indagini citomorfologiche (classificazione FAB: L1, L2, L3), citochimiche (PAS+, perossidasi, Sudan-, esterasi-, fosfatasi acida+), immunologiche, citogenetiche, e su approcci di tipo genomico (profilo di espressione genica)⁷.

Lo studio immunofenotipico, oggi condotto con citometria a flusso, resta essenziale per stabilire la diagnosi corretta e definire la linea cellulare di appartenenza dei blasti leucemici, oggi distinti in fenotipo T, di cellule B mature e di precursori di cellule B, anche in base alle loro implicazioni terapeutiche⁸. L'analisi citogenetica mette in evidenza anomalie cromosomiche clonali in circa l'80-90% dei casi e consente una valutazione prognostica precoce in base al riscontro di alcune traslocazioni [t(9;22), t(4;11), t(12;21), t(1;19)]⁹. Tra queste, la t(12;21), che dà origine al trascritto di fusione TEL-AML, è la più comune in età evolutiva (25%) e correla con una prognosi favorevole; anche l'iperploidia (> 50 cromosomi) correla con una prognosi favorevole^{7,10}; al contrario, la t(9;22), che

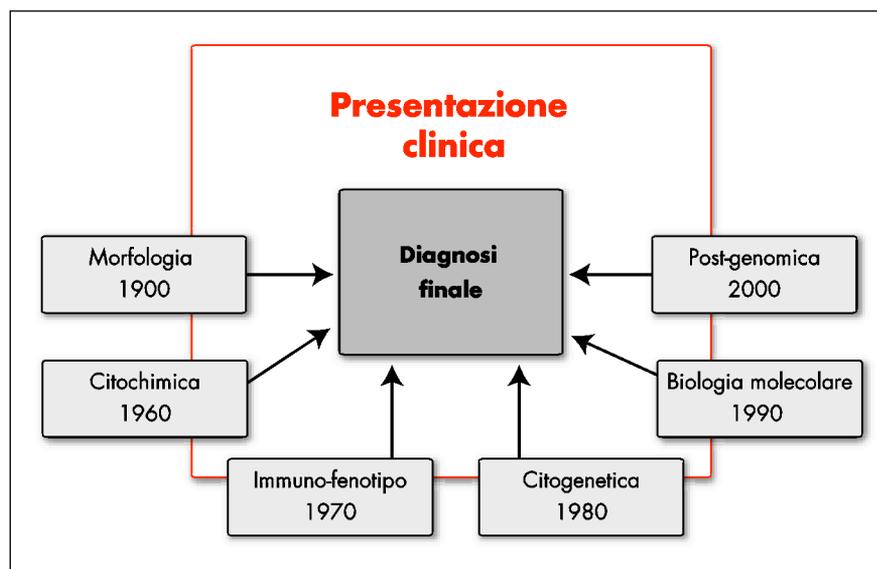


Figura 5. L'evoluzione della diagnosi in oncologia pediatrica.

genera il cromosoma *Philadelphia* (Ph1), è associata a esito sfavorevole.

I profili di espressione genica studiati in larghe serie di LLA hanno sostanzialmente l'idea che specifiche traslocazioni cromosomiche possano identificare sottotipi specifici di LLA¹¹, ma anche implicare che singoli geni e vie metaboliche possano rappresentare importanti determinanti di esito clinico. Quando tale metodo sarà perfezionato e reso più economico, indubbiamente sostituirà molte delle tecniche diagnostiche correntemente in uso. La sfida è ora di comprendere come tutte queste lesioni genetiche, e le conseguenti alterazioni di vie metaboliche, interagiscano per alterare la proliferazione, differenziazione e SUR dei progenitori linfocitari e condurli alla conversione leucemica. Indubbiamente il razionale molecolare che emergerà potrà favorire la selezione di nuovi target terapeutici e lo sviluppo di piccole molecole o anticorpi in grado di interferire con elevati livelli di specificità e attività anti-leucemica¹².

Quanto sopra vale, in particolare, per il **medulloblastoma** (MB), tumore tipicamente infantile (20% dei tumori cerebrali dell'età pediatrica). Di origine tipicamente embrionale (alterazione dell'organogenesi del cervelletto), nel 30-35% dei casi presenta metastasi già alla diagnosi, per intrinseca tendenza alla disseminazione leptomeningea o sopratentoriale e/o spinale.

Nel tempo, si sono differenziate fasce di rischio per quello che riguarda la risposta alla terapia e quindi le probabilità di cura¹³, contestualmente all'affinamento dei protocolli terapeutici. Attualmente, sempre prevedendo una diversità di approccio in base all'età dei pazienti (> o < 3 anni), i bambini affetti da MB sono distinti in due fasce di rischio, standard e alto.

L'attribuzione al rischio standard dipende dalla radicalità della CHIR, definita dal neurochirurgo e dall'imaging radiologico con mezzo di contrasto, entro 72 ore dall'intervento chirurgico, nonché dall'assenza di metastasi alla risonanza magnetica (RM) e dalla negatività citologica del citocentrifugato del liquor cefalorachidiano. Al contrario, sono considerati a rischio alto i pazienti senza resezione radicale del tumore e/o con disseminazione leptomeningea alla diagnosi o positivi alla RM spi-

nale (con mezzo di contrasto) e/o all'analisi citologica del liquor (puntura lombare a due settimane dall'intervento chirurgico).

Anche in presenza di elementi clinici non favorevoli, alcuni determinanti biologici sembrano predire un'evoluzione favorevole della malattia¹⁴⁻¹⁶: accumulo nucleare (immunoreattività) di β -catenina; iper-espressione del TrkC; ipo-espressione del MYCN mRNA.

Al contrario, andamento clinico sfavorevole si associa a immunoreattività per il prodotto genico dell'ErbB2. Rilevante è l'impatto della diagnosi istologica sull'andamento clinico, in particolare la presenza di anaplasia e sua estensione (lieve, moderata, severa). Particolarmente aggressivo e poco responsivo a CT e RT è il tumore rabdoide/teratoide atipico (cellule rabdoide e componente indifferenziata mesenchimale-epiteliale), con profilo immuno-istochimico tipico (positivo per la *Glial fibrillary acidic protein*, GFAP, citocheratine, sinoptofisina, actina muscolare liscia) e genetico (anomalie del gene INI-1). Altro profilo biomolecolare peculiare (mutazione o perdita di eterozigiosità-LOH- a livello del locus del gene PTCH, non anomalie del cromosoma 17) e prognosi favorevole, anche con sola CT¹⁷, si osserva nella variante desmoplastica ad estrema nodularità, che identifica tumori con pattern di crescita macroscopica spesso simil "grappolo d'uva".

Analoghe considerazioni valgono per il **neuroblastoma** (NB). Questo termine è riferito ai tumori del sistema nervoso simpatico, molto differenti per composizione cellulare e grado differenziativo, come il neuroblastoma propriamente detto (sole cellule immature), il ganglioneuroblastoma (caratteristiche intermedie) e il ganglioneuroma (sole cellule differenziate, senza evolutività), donde la dizione più corretta di **tumori neuroblastici**.

Le forme cliniche di particolare interesse sono: 1) *NB del primo anno di vita*, passibile di regressione spontanea, per il quale è prevista la sola osservazione in assenza di sintomi ingrossanti o manifestazioni cliniche tali da mettere a rischio funzioni d'organo (compressione spinale sintomatica, idronefrosi, epatomegalia). Se è presente amplificazione dell'oncogene MYCN, il trattamento diventa molto aggressivo; 2) *NB dell'adolescente* (4%

dei casi) ad andamento più lento, ma prognosi sfavorevole (recidive frequenti anche tardive)¹⁸; 3) *forme generalmente localizzate* a prognosi favorevole, accompagnate da caratteristica sintomatologia neurologica (1-2% dei casi) (sindrome opsoclono-mioclono, con atassia, nistagmo, mioclonie).

La CHIR primaria rappresenta il primo atto terapeutico (al tempo stesso è il primo atto della diagnosi istologica, biologica, molecolare) e serve a valutare l'estensione del tumore per la sua eventuale resezione totale in assenza di fattori di rischio documentati dalla diagnostica per immagine¹⁹. Nella CHIR primaria differita o fatta in 2° linea, il chirurgo valuta la risposta alla terapia e rimuove il tumore residuo, se possibile. In base alla CHIR iniziale e al work-up diagnostico, i pazienti sono assegnati a uno stadio da 1 a 4s, secondo criteri internazionali (INSS). L'iter diagnostico comprende: istologia del tumore primitivo, determinazione delle catecolamine urinarie, scintigrafia con metaiodobenzilguanidina, imaging (TC, RM), aspirato midollare e biopsia ossea, amplificazione di MYCN.

Un importante contributo deriva dalle tecniche di imaging e dallo studio immunocitologico della malattia residua minima nel midollo osseo, mediante anticorpi monoclonali, che consentono di identificare una cellula neoplastica su 1x10⁶ cellule normali (ruolo chiaro nella definizione della risposta alla CT, meno nella stadiazione). Oltre a MYCN, esistono diverse alterazioni genetiche che correlano con la prognosi: 1) delezione 1p (30% dei casi), con significato prognostico sfavorevole, solitamente associata ad amplificazione di MYCN; 2) trisomia 17q, predittiva di aggressività della malattia; 3) delezione 11q, con peso prognostico sfavorevole nelle forme localizzate e stadio 4s senza amplificazione di MYCN.

I **sarcomi dei tessuti molli** (SPM) identificano un gruppo eterogeneo e complesso di neoplasie, tra le quali il **rabdomiosarcoma** (RMS) è il più frequente in bambini e giovani adulti (50-55%), rispetto ai più rari fibrosarcoma, sarcoma sinoviale, sarcoma neurogenico, tumore neuroectodermico periferico. Il RMS rappresenta il modello terapeutico applicato anche agli altri

MESSAGGI CHIAVE

□ I tumori infantili sono originati prevalentemente da cellule staminali indifferenziate (nell'adulto da cellule bloccate) del mesenchima (nell'adulto da cellule dell'epitelio). Da questo discende una loro maggiore guaribilità. Peggiora guaribilità hanno i tumori dell'adolescente.

□ La guaribilità di tutti i tumori infantili, negli ultimi quarant'anni, è molto aumentata fino a una media globale del 70% per l'insieme dei tumori.

□ Questo è dovuto all'utilizzo ottimale della chirurgia (per i tumori solidi), della radioterapia e della chemioterapia (per tutti i tumori), all'utilizzo sistematico di protocolli elaborati, applicati e valutati su larga scala, in programmi policentrici periodicamente rivalutati; inoltre, sulla stratificazione dei pazienti sulla base delle classi di rischio, che ha permesso di personalizzare le cure pur nell'ambito dei protocolli, limitando al massimo il danno farmacologico nei soggetti a basso rischio e applicando interventi più invasivi in quelli a rischio alto o altissimo.

□ La diagnosi clinica generica di malignità si basa su caratteristiche di presentazione abbastanza definite per ogni tumore. La loro conoscenza e una ragionevolmente bassa soglia di sospetto sono necessarie, considerando sia la guaribilità che il fatto che i tumori rappresentano comunque la maggiore causa di mortalità pediatrica.

□ Il percorso diagnostico, dopo la diagnosi clinica di orientamento, si avvale di norma di un approccio, spesso multidisciplinare, basato non più sulla semplice valutazione isto-morfologica del midollo o del pezzo biotipico, ma piuttosto sullo studio immuno-fenotipico, sullo studio di specifici prodotti genici, di mutazioni alleliche, di riarrangiamenti cromosomici.

□ Il percorso terapeutico è basato inizialmente sulla definizione sia della classe di rischio, a cui contribuiscono questi accertamenti iniziali, sia, successivamente, sulla risposta alla terapia, valutata anche mediante la ricerca, in remissione, della malattia residua minima.

SPM. La Classificazione Internazionale ha identificato tre gruppi di RMS in base alla prognosi: a) favorevole (botrioidi e a cellule fusate); b) intermedia (embrionale); c) sfavorevole (alveolare, inclusa la variante solida).

Nella classificazione WHO, in continua evoluzione per l'aggiunta di nuove entità (es. il tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde) e la scomparsa di altre (es. istiocitoma fibroso maligno)²⁰, gli altri SPM sono identificati in base al tessuto coinvolto (fibroblastici, vascolari, dei muscoli lisci ecc.). Pertanto, l'identificazione dell'istotipo, basata su osservazione al microscopio, è critica, ma va supportata con tecniche di immunohistochimica e di biologia molecolare, viste le numerose alterazioni genetiche specifiche per i singoli istotipi.

Traslocazioni reciproche t(2;13) e t(1;13) (> 80% dei RMS alveolari) comportano la formazione di una proteina di fusione, che agirebbe come oncoproteina, consentendo la disregolazione di crescita e differenziazione cellulare. Le tecniche di PCR (*Polymerase Chain Reaction*) permettono di valutare la presenza di minime quantità di malattia nel midollo osseo. Il recente utilizzo della tecnologia dei microarray sembra in grado di identificare, in base a specifici profili di espressione genica, i diversi SPM e, all'interno dello stesso istotipo, tumori a prognosi diversa²¹.

I progressi nel campo dell'imaging hanno contribuito alla migliore definizione del tumore primitivo e delle sedi di metastasi. La RM è l'esame di scelta per localizzazioni testa-collo, genitourinarie e paravertebrali; la TC è invece utile per indagare il torace, ricercare eventuali metastasi e valutare il coinvolgimento osseo. Una migliore stadiazione e una più precisa definizione del campo di irraggiamento sul tumore hanno contribuito a "perfezionare" ruolo ed efficacia della RT, a vantaggio della preservazione dell'integrità di tessuti e organi sani circostanti (RT conformazionale).

I tumori della famiglia dei sarcomi di Ewing (TFSE) sono neoplasie di origine neuroectodermica, che comprendono il sarcoma di Ewing (SE) osseo, il sarcoma di Ewing "atipico", ovvero la variante extraossea, e le forme con particolari caratteristiche morfologiche (presenza di grandi cellule e

PAS-negatività); comprendono inoltre i tumori neuroectodermici primitivi periferici (PNET), con spiccata differenziazione in senso neurale, tra i quali si annovera anche il tumore di Askin o tumore a piccole cellule della parete toracica.

Anche questi tumori originano da una cellula mesenchimale indifferenziata con tendenza alla differenziazione neurale (neuroni colinergici parasimpatici postganglionari). In questo senso, il SE rappresenta l'estremità più indifferenziata dello spettro, mentre il PNET si trova all'estremità di maggiore differenziazione in senso neurale; le forme atipiche presentano gradi intermedi di differenziazione.

Lo spettro clinico di queste forme è quindi piuttosto ampio, con sintomi d'esordio spesso subdoli, prevalentemente localizzati ai segmenti ossei, e dove l'imaging radiodiagnostico appare caratteristico.

Il marker genotipico è rappresentato da una traslocazione reciproca, che porta alla fusione del gene EWS (cromosoma 22), con geni localizzati su diversi cromosomi, ma tutti appartenenti alla famiglia dei geni ETS, che codificano per fattori di trascrizione. Come risultato del riarrangiamento cromosomico, i trascritti ibridi vengono espressi dal promoter di EWS, e la proteina codificata (dominio di legame al DNA dei geni ETS fuso con il dominio N-terminale di EWS) agisce come potente attivatore trascrizionale, giocando un ruolo di fondamentale importanza nella tumorigenesi. Nell'85% dei casi, il SE presenta una traslocazione t(11;22) (q24;q12) (gene EWS fuso con il gene FLI1, localizzato sul cromosoma 11), anche se esistono altre possibili traslocazioni. Secondo la posizione dei punti di rottura sui cromosomi coinvolti nella traslocazione si hanno una serie di trascritti chimerici di lunghezza diversa.

I suddetti trascritti di fusione definiscono il reale potenziale di malignità delle cellule del SE, rispetto ai criteri usati fino ad oggi.

Infatti, sebbene il SE si presenti nella maggiore parte dei casi come malattia localizzata, dato che solo il 25% dei pazienti ha metastasi (polmone, 38%; osso, 31%; midollo osseo, 11%) clinicamente evidenti e/o evidenziabili al momento della diagnosi, è oggi accettato che si tratti di una malattia sistemica con metastasi, almeno microscopiche, già presenti alla diagnosi, ma non ri-

levabili clinicamente con gli attuali mezzi diagnostici^{22,23}, donde a prognosi globalmente sfavorevole. Analoga considerazione vale per la localizzazione del tumore all'asse osseo portante (bacino, colonna).

L'analisi molecolare con RT-PCR (*Real-Time Polymerase Chain Reaction*) si è rivelata di grande utilità nell'identificazione dei trascritti ibridi presenti nelle cellule tumorali. Tale metodica ha apportato un enorme contributo nell'approccio diagnostico alle neoplasie dell'età evolutiva, tutte etichettabili morfologicamente come "neoplasie a piccole cellule rotonde blu", dunque di difficile interpretazione, in quanto permette, in tempi rapidi e con un'esigua quantità di tessuto, l'identificazione del trascritto chimico specifico prodotto dalle suddette traslocazioni, consentendo di identificare una cellula tumorale nell'ambito di 10⁶ cellule normali nel midollo osseo.

Indirizzo per corrispondenza:

Paolo Paolucci

e-mail: paolo.paolucci@unimore.it

Bibliografia

1. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990;40:355-67.
2. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LA, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002; 95:1767-72.
3. Dama E, Pastore G, Mosso ML, et al. Time trends and prognostic factors for survival from children cancer: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). *Eur J Pediatr* 2006;165:240-9.
4. Desandes E. Survival from adolescent cancer. *Cancer Treat Rev* 2007;33:609-15.
5. Castelberry RP. Neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1997;33:1430-7.
6. Tsubono Y, Hisamichi S. A halt to neuroblastoma screening in Japan. *N Engl J Med* 2004; 350:2010-1.
7. Conter V, Jankovic M, Rizzari C, Palazzi G, Sala A, Paolucci P. La leucemia linfoblastica acuta: un modello di percorso terapeutico della pediatria moderna. *Prospettive in Pediatria* 2004;136:261-70.
8. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:605-15.
9. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;91:3995-4019.
10. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371: 1030-43.
11. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams WK, Patel D, Mahfouz R. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002;1:133-43.
12. Croce CM. *Oncogenes and Cancer*. *N Engl J Med* 2008;358:502-11.
13. Gajjar A, Herman R, Kocak M, et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2004;22:984-93.
14. Ellison, Onilude OE, Lindsey JC, et al. β catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumor Committee. *J Clin Oncol* 2005;23: 7951-7.
15. Polkinghorn WR, Tarbell NJ. Medulloblastoma: tumorigenesis, current clinical paradigm, and efforts to improve risk stratification. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:295-304.
16. Rutkowski S, von Bueren A, von Hoff K, et al. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT '91. *Clin Cancer Res* 2007;13:2651-7.
17. Giangaspero F, Wellek S, Masuoka J, et al. Stratification of medulloblastoma on the histopathological grading. *Acta Neuropathol* 2006;112:5-12.
18. Conte M, Parodi S, De Bernardi B, et al. Neuroblastoma in adolescents: the Italian experience. *Cancer* 2006;106:1409-17.
19. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8483-9.
20. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006; 48:3-12.
21. Romualdi C, De Pitta C, Tombolan L, et al. Defining the gene expression signature of rhabdomyosarcoma by meta-analysis. *BMC Genomics* 2006;7:287.
22. Pizzo PL, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins Eds, IV edizione, 2002.
23. Bisogno G, Garaventa A, De Fazio V, et al. Attualità e prospettive nella diagnosi e terapia dei tumori solidi pediatrici. *Prospettive in Pediatria* 2007;148:243-59.