

**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)
per i Tumori Pediatrici del Sistema Nervoso Centrale**

Edizione 2023



Compito del GOM- NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO CENTRALE IN ETA' PEDIATRICA sarà quello di presa in carico multidisciplinare dei pazienti affetti da neoplasia cerebrale di età compresa tra 0-18 anni al fine di caratterizzare la diagnosi, attuare il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia. Il management prevede chirurgia, chemioterapia, radioterapia e riabilitazione e/o palliazione. In campo neuro-oncologico la diagnosi istologica rappresenta il gold standard. Solo attraverso un'indagine patologica e molecolare sul tessuto tumorale si può arrivare a una migliore caratterizzazione dei diversi oncotipi e a una migliore stratificazione delle più adeguate strategie terapeutiche con conseguente impatto sulla prognosi. Alcune sindromi genetiche sono associate a un maggior sviluppo di tumori del SNC, ad esempio le neurofibromatosi (tipo 1 e tipo 2) e la sindrome di Li-Fraumeni. Inoltre, è stato osservato un maggior rischio di tipo familiare non associato a sindromi genetiche note. La struttura complessa di Neurochirurgia, Struttura Complessa di Neuroradiologia e la Struttura Semplice Dipartimentale di NeuroOncologia dell'AORN Santobono-Pausilipon di Napoli rappresentano il Centro di Riferimento NeuroOncologico per diagnosi e cura dei tumori cerebrali dell'età pediatrica (0-18), svolgendo attività assistenziale e di ricerca clinica. Per la presa in carico e il trattamento di pazienti pediatrici (0-18 anni) affetti da Tumori del Sistema Nervoso Centrale, il Centro di Riferimento NeuroOncologico Pediatrico dell'AORN Santobono-Pausilipon lavora in stretta sinergia con l'IRCCS Istituto Nazionale Tumori G. Pascale di Napoli, l'AOU S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno e con UOSD Ematologia ed Oncologia Pediatrica dell'AOU Vanvitelli di Napoli.

Le figure professionali, qui indicate, rappresentano la composizione del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM)- Neoplasie del Sistema nervoso. Il Core Team del GOM comprende le figure professionali che permetteranno la presa in carico multidisciplinare.

BREVI NOTE EPIDEMIOLOGICHE

I dati epidemiologici di incidenza e sopravvivenza dei tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sono stati raccolti e analizzati dal Registro Tumori Infantili della Campania. La coorte oggetto dell'analisi include i bambini residenti in Campania a cui è stato diagnosticato un tumore primario del SNC nel periodo 2008-17.

Incidenza

L'incidenza dei tumori del SNC nei bambini a livello internazionale presenta un'ampia variabilità tra i paesi, con i livelli più elevati nei paesi industrializzati (al di sopra di 20 casi per milione/anno) e una minore incidenza nei paesi a basso e medio *income*.

Un'incidenza più elevata, oltre alla diversa prevalenza di fattori di rischio che per larga parte resta sconosciuta, può essere spiegata da fattori biologici, dalla migliore accessibilità a servizi diagnostici e/o da un livello migliore di completezza dei registri tumori.

In Europa, il tasso standardizzato di incidenza 0-14 anni dei tumori maligni del SNC è pari a 22,2 casi per milione di abitanti/anno (IC 95% 21,9-22,9). In Campania, il tasso di incidenza standardizzato per le stesse diagnosi, nel periodo 2008-17, è sostanzialmente in linea con i dati europei (Tasso standardizzato di incidenza 21,1 casi per milione di abitanti/anno IC95% 18,3-24,3). Se vengono inclusi nell'analisi anche i tumori non maligni del SNC il tasso di incidenza nella fascia 0-14 anni raggiunge 52,3 casi per milione/anno.

Negli adolescenti (fascia 15-19 anni) il tasso di incidenza dei tumori maligni del SNC in Campania nel periodo 2008-2017 è pari a 11,0 casi per milione/anno. Tale livello, inferiore rispetto all'incidenza osservata nei bambini, è dovuto soprattutto alla minore incidenza in questa fascia di età degli astrocitomi e dei tumori embrionali. In Europa si osserva nella fascia 15-19 anni un'incidenza pari a 15,0 casi per milione di abitanti/anno.

Nella tabella 1 vengono presentati i dati di incidenza di tutti i tumori del SNC, maligni e non maligni, suddivisi per fascia di età e per genere. Infine, in tabella 2 vengono mostrati i dati di incidenza dei tumori del SNC insorti in Campania suddivisi per le fasce di età 0-14 e 15-19 anni suddivisi secondo le classi diagnostiche della Classificazione Internazionale dei tumori Infantili terza edizione.

Casi attesi

Nel 2023 nei bambini residenti in Campania sono attese circa 14-19 nuove diagnosi di tumore maligno del SNC che aumentano a circa 38-45 se includiamo anche i tumori non maligni. Per gli adolescenti i casi attesi nel 2023 sono pari a 2-5 nuovi tumori maligni del SNC che raggiungono le 9-13 nuove diagnosi includendo anche i tumori non maligni.

Tab. 1 Numero di casi e tasso di incidenza dei tumori del SNC per fascia di età e genere. Campania; periodo 2008-2017

Fasce di età	Maschi		Femmine	
	n.	T.I*	n.	T.I*
0 anni	18	63,4	16	59,5
1-4 anni	62	52,0	61	54,1
5-9 anni	77	48,0	81	53,3
10-14 anni	91	53,7	80	49,9
15-19 anni	59	32,3	61	35,2

*Tasso di incidenza per milione di abitanti/anno

Tab. 2 Frequenza assoluta e relativa e tassi di incidenza dei tumori del SNC per classe diagnostica della Classificazione Internazionale dei tumori Infantili (ICCC) terza edizione e fascia di età (0-14 anni e 15-19 anni). Campania; periodo 2008-2017

Classificazione Tumori del SNC	ICCC-3 0-14 anni			15-19 years		
	Numero	%	TSI** (IC95%)	N	%	T.I.***
IIIa Ependimomi e tumori dei plessi coroidi- dei	36	7,4	3,9 (2,7-5,4)	15	12,5	4,2
Papilloma dei plessi coroidei*	5	1,0	0,5 (0,2-1,3)	<3		
Ependimoma mixopapillare*	<3			5	4,2	1,4
Papilloma atipico dei plessi coroidei*	<3			<3		
Ependimoma, altri e NAS	12	2,5	1,3 (0,7-2,3)	8	6,7	2,2
Carcinoma dei plessi coroidei	4	0,8	0,4 (0,1-1,1)	<3		
Ependimoma anaplastico	12	2,5		<3		
IIIb Astrocitomi	173	35,6	18,6 (15,9-21,6)	29	24,2	8,2

	Astrocitoma pilocitico*	113	23,3	12,2 (10,0-14,6)	15	12,5	4,2
	Astrocitoma pilomixoide	<3			<3		
	Astrocitoma subependimale a cellule giganti*	11	2,3	1,2 (0,6-2,1)	<3		
	Xantoastrocitoma pleomorfo	4	0,8	0,4 (0,1-1,1)	<3		
	Astrocitoma fibrillare	<3			<3		
	Astrocitoma anaplastico	7	1,4	0,7 (0,3-1,5)	<3		
	Glioblastoma e varianti	25	5,1	2,7 (1,7-3,9)	4	3,3	1,1
	Astrocitoma, NAS	10	2,1	1,1 (0,5-2,0)	6	5,0	1,7
	Tumori embrionali intracranici e intra-						
IIIc	spinali	75	15,4	8,1 (6,4-10,2)	9	7,5	2,5
	Medulloblastoma, varianti	36	7,4	3,9 (2,7-5,4)	5	4,2	1,4
	Medulloblastoma a grandi cellule	6	1,2	0,6 (0,2-1,4)	<3		
	Medulloblastoma desmoplastico/nodulare	14	2,9	1,5 (0,8-2,5)	3	2,5	0,8
	PNET, varianti	6	1,2	0,6 (0,2-1,4)	<3		
	Tumore teratoide/rabdoide atipico	13	2,7	1,4 (0,8-2,5)	<3		
IIIId	Altri gliomi	34	7,0	3,7 (2,5-5,1)	5	4,2	1,4
	Oligodendroglioma	<3			<3		
	Glioma, misto	<3			<3		
	Astroblastoma	<3			<3		
	Glioma angiocentrico*	<3			<3		
	Glioma NAS	30	6,2	3,2 (2,2-4,6)	3	2,5	0,8
IIIe	Altri tumori SNC specificati	97	20,0	10,4 (8,4-12,7)	40	33,3	11,2
	Astrocitoma desmoplastico infantile*	8	1,6	0,9 (0,4-1,8)	<3		
	Tumore neuropiteliale disembrionoplastico*	17	3,5	1,8 (1,1-2,9)	3	2,5	0,8
	Gangliocitoma, ganglioglioma*	22	4,5	2,4 (1,5-3,6)	7	5,8	2,0
	Meningioma, non-maligno*	10	2,1	1,1 (0,5-2,0)	6	5,0	1,7
	Craniofaringioma*	22	4,5	2,4 (1,5-3,6)	<3		
	Neurocitoma centrale*	<3			6	5,0	1,7
	Pineoblastoma	3	0,6	0,3 (0,1-0,9)	<3		
	Tumore glioneuronale papillare*	8	1,6	0,9 (0,4-1,8)	<3		

	Adenoma ipofisario*	5	1,0	0,5 (0,2-1,2)	14	11,7	3,9
III ^f	Tumori non specificati SNC	71	14,6	7,6 (8,4-12,7)	22	18,3	6,2
	Maligni	9	1,9	1,0 (0,4-1,8)	3	2,5	0,8
	Non-maligni*	62	12,8	6,6 (5,1-8,5)	19	15,8	5,3
	Totale maligni	196	40,3	21,1 (18,3-24,3)	39	32,5	11,0
	Totale complessivo	486		52,3 (47,7-57,2)	120		33,7

*tumori non maligni

** Tasso di incidenza standardizzato per età (popolazione standard Europa 2013) per milione di abitanti/anno

*** Tasso di incidenza per milione di abitanti/anno

Sopravvivenza

I tumori del SNC rappresentano la maggiore causa di mortalità oncologica nei bambini. La sopravvivenza osservata a 5 anni da una diagnosi di tumore maligno del SNC, in Europa, nella fascia di età 0-14 anni è pari a circa il 57% e raggiunge il 71% se si considerano anche i tumori non maligni. In Campania, la sopravvivenza nei bambini che hanno avuto una diagnosi di tumore maligno del SNC nel periodo 2008-17 risulta essere inferiore alla media europea, con una sopravvivenza osservata a 5 anni pari al 45% (IC95% 38-52). Se consideriamo anche i tumori non maligni la sopravvivenza raggiunge il 77% (IC95% 73-80).

Negli adolescenti campani la sopravvivenza a 5 anni da una diagnosi di tumore maligno del SNC è pari al 61% (IC95% 43-74), un dato confrontabile a quello osservato dal pool dei registri europei (62%); se consideriamo anche i tumori non maligni la sopravvivenza a 5 anni è pari all'83% (IC95% 75-83)

La prognosi dei tumori del SNC mostra un'ampia variabilità che dipende in larga parte dal tipo di diagnosi morfologica/molecolare del tumore. Nelle tabelle 3 e 4 vengono riportati i dati di sopravvivenza per tutti i tumori del SNC, maligni e non maligni, suddivisi per ulteriori fattori che stratificano la sopravvivenza, quali l'età alla diagnosi, con una sopravvivenza più bassa nel primo anno di vita (56%) e che aumenta nelle fasce 10-14 e 15-19 anni (circa l'83%), e il grado WHO.

Tab. 3 Sopravvivenza osservata a 5 anni dei tumori del SNC, maligni e non maligni insorti nei residenti campani 0-19 anni nel periodo 2008-2017, per fascia di età

Fasce di età	n.	SO %	IC 95%
0 anni	34	55,9	37,8-70,6
1-4 anni	123	71,5	62,3-78,7
5-9 anni	158	78,4	71,2-84,1
10-14 anni	171	83,6	77,2-88,4
15-19 anni	120	83,1	75,0-88,7

Tab. 4 Sopravvivenza osservata a 5 anni dei tumori del SNC, maligni e non maligni insorti nei residenti campani 0-19 anni nel periodo 2008-2017, per fascia di età e grado WHO.

Grado WHO	0-14 anni			15-19 anni		
	n.	SO %	IC 95%	n.	SO %	IC 95%
1-2	241	97,5	94,5-98,5	60	88,1	76,7-94,2
3-4	127	38,6	30,2-46,9	14	42,9	17,7-66,0
N.D.	118	76,3	67,5-83,0	46	88,9	75,3-95,2

ATTUALE CONTESTO REGIONALE ED OBIETTIVI DEL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER I PAZIENTI PEDIATRICI CON TUMORE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Nell'attuale contesto regionale la diagnosi di tumore cerebrale è prevalentemente posta attraverso accessi al Pronto Soccorso dell'AORN Santobono-Pausilipon per i pazienti fino a 14 anni di età e su trasferimento da altre strutture per i pazienti di età >14 anni.

L'obiettivo cruciale del PDTA è l'appropriatezza delle cure.

Attualmente si registra una mobilità extra-regionale rilevante nella fascia di età adolescenziale (14-18 anni). Tali pazienti accedono in strutture per adulto e se non opportunamente trasferiti al centro di Riferimento Neuro Oncologico Campano non vengono trattati adeguatamente oppure migrano extraregione.

Obiettivi del PDTA:

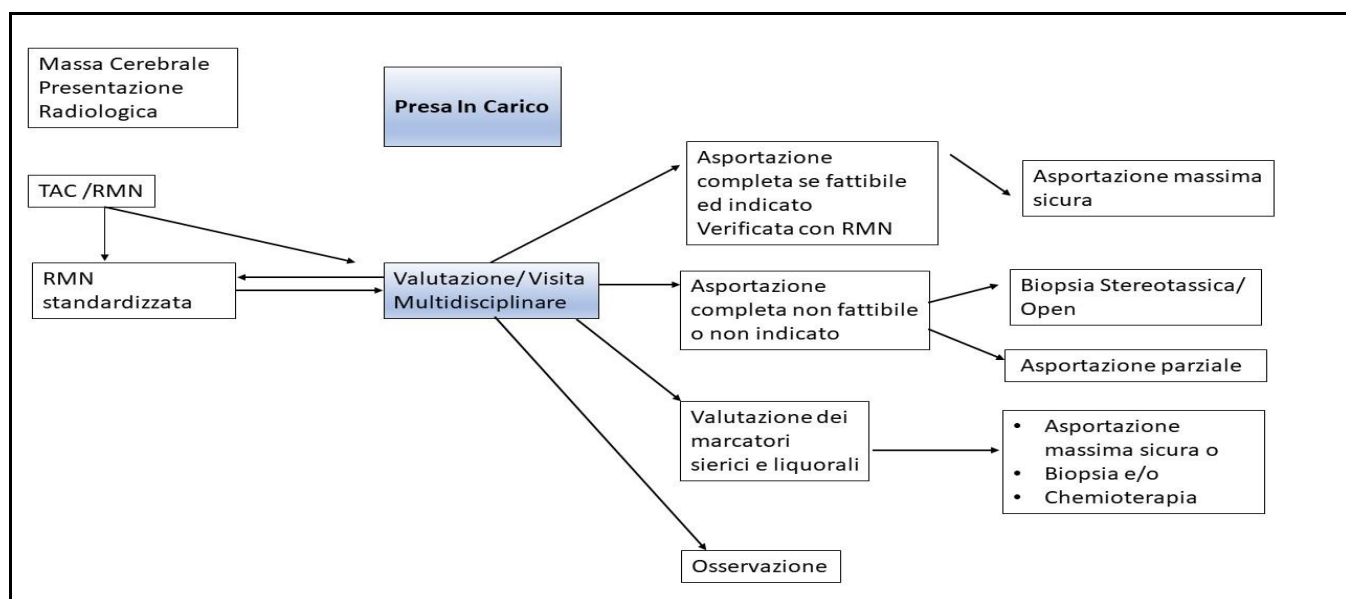
- Ridurre la mobilità extraregione per i pazienti pediatrici affetti da tumore cerebrale (età 0-18 anni)
- Inquadramento diagnostico e trattamento mirato precoce e appropriato del paziente con tumore cerebrale (0-18 anni), attraverso il coordinamento delle attività delle strutture e dei servizi coinvolti
- Garanzia dell'appropriatezza e l'uniformità delle indicazioni diagnostico-terapeutico e assistenziali secondo le direttive AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica) e SIOP (Società Internazionale di Oncologia Pediatrica) con applicazione di trattamenti sulla base di linee guida e protocolli aggiornati promuovendo la ricerca clinica e traslazionale.
- Discussione multidisciplinare dei nuovi pazienti che vengono presi in carico, attraverso la costituzione di un Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) dedicato, all'interno del quale vengono definiti i ruoli degli specialisti coinvolti
- Valutazione multidisciplinare del paziente pediatrico con sostegno psicologico, riabilitativo, palliativo e definizione di percorsi dedicati, ove indicato

Il presente PDTA si propone come strumento di governo clinico con l'obiettivo di delineare i migliori percorsi praticabili all'interno della Rete Oncologia della Campania (ROC) rispetto alla patologia tumorale cerebrale in età pediatrica.

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

I pazienti di età compresa tra 0-18 anni che ricevono diagnosi radiologica (Tomografia assiale computerizzata del cranio) di massa cerebrale saranno sottoposte a **RMN STANDARDIZZATA**. Ciò è indispensabile per consentire al GOM di stabilire l'adeguata e corretta valutazione della fattibile procedura chirurgica e il successivo ulteriore iter di approfondimento diagnostico a cui seguirà il piano terapeutico e di follow-up.

Fig 1 Approccio diagnostico nei Tumori Cerebrali Pediatrici



PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTI PEDIATRICI (0-18 ANNI) CON SOSPETTO TUMORE CEREBRALE

La Valutazione del paziente giunto in pronto soccorso con sintomi neurologici acuti o inviato dal medico di Pediatria di Libera Scelta (PLS) o medico di Medicina Generale (MMG) o altro specialista di riferimento per segni clinici sospetti di lesione cerebrale o in seguito a trasferimento da altri pronto soccorso o altre neurochirurgie regionali (previa stabilizzazione clinica del paziente), seguirà un iter differente a seconda dell'urgenza.

All'esordio ed in condizioni di urgenza neurochirurgica si provvederà a:

- Integrazione imaging (RMN, TAC) laddove necessario;
- Valutazione della presenza di ipertensione endocranica con idrocefalo;
- Trattamento chirurgico dell'idrocefalo;
- Programmazione della biopsia contestuale o differita rispetto al trattamento dell'idrocefalo, a seconda della condizione clinica.

Nell'immediato post-chirurgia si proseguirà con la raccolta di dati anamnestici ed esami di stadiazione come segue:

- Anamnesi personale, fisiologica e familiare;
- Esami di laboratorio e markers tumorali (laddove indicati);

- Esame obiettivo auxologico e neurologico per la valutazione dei deficit;
- Valutazione oculistica ed ortottica;
- Valutazione audiologica;
- Valutazione endocrinologica;
- Rachicentesi diagnostica a seconda del protocollo definito dalla diagnosi;
- Diagnosi istologica
- Revisione centralizzata dell'esame istologico secondo la WHO 2021, ove previsto dai protocolli.
- Approfondimenti molecolari e genetici, se necessari, su materiale tumorale e su sangue per una diagnosi integrata e per la ricerca di target terapeutici.

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (pediatra oncologo, neurochirurgo, neuroradiologo, radioterapista, genetista, anatomo-patologo, biologo molecolare, ginecologo, psicologo, terapeuta del dolore). Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami strumentali di stadiazione (in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il bambino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale). La biopsia prevede materiale per la diagnosi istologica, formulata in base alla classificazione dei tumori cerebrali WHO 2021 (tabella5) e materiale fresco criopreservato presso la struttura di Anatomia Patologica per le indagini integrative quando richiesto dal protocollo specifico. A diagnosi ottenuta, i campioni saranno centralizzati ove previsto dai protocolli e il Case Manager si prenderà carico di valutare l'idoneità del paziente per l'arruolamento ai protocolli nazionali ed internazionali patologia-specifici aperti presso il la UOSD di Neurooncologia dell'AORN Santobono-Pausilipon .

Tab. 5 Classificazione dei tumori cerebrali WHO 2021)

Tipo di Tumore
<p>Glioma diffusi Adult- Type</p> <p>Astrocitoma, IDH-mutato</p> <p>Oligodendroglioma, IDH mutato e 1p/19q codeleto</p> <p>Glioblastoma IDH-wildtype</p>
<p>Glioma di basso grado diffuso tipo pediatrico</p> <p>Astrocitoma diffuso,MYB o MYBL-1 alterato</p> <p>Glioma angiocentrico</p> <p>Tumore neuroepiteliale di basso grado del giovane</p> <p>Glioma diffuso di basso grado, pathway MAPK alterato</p>
<p>Glioma di alto grado diffuso tipo pediatrico</p> <p>Glioma diffuso della linea medianoa, H3K27- alterato</p> <p>Glioma diffuso emisferico, H3 G34 mutato</p> <p>Glioma diffuso di tipo pediatrico, H3 wildtype e IDH wildtype</p> <p>Glioma emisferico tipo infant</p>
<p>Glioma astrocitico circoscritto</p> <p>Astrocitoma pilocitico</p> <p>Astrocitoma di alto grado con caratteristiche piloidi</p> <p>Xantoastrocitoma pleomorfo</p> <p>Astrocitoma subependimale a cellule giganti</p> <p>Glioma cordoide</p>

Astroblastoma, MN1-alterato
<p>Tumori glioneuronali e neuronali</p> <p>Tumori a cellule ganglionali</p> <p>Tumori neuroepiteliali disembrionoplastici</p> <p>Tumori glioneuronali fiddusi con caratteristiche oligodendroglioma-like e clusters nucleari</p> <p>Tumore glioneuronale papillare</p> <p>Tumore glioneuronale formante rosette</p> <p>Tumore glioneuronale mixoide</p> <p>Tumore glioneuronale leptomeningeo diffuso</p> <p>Tumore neuronale multinodulare e vacuolante</p> <p>Gangliocitoma displastico cerebellare (malattia di Lhermitte-Duclos)</p> <p>Neurocitoma extraventricolare</p>
<p>Tumori Ependimali</p> <p>Ependimomi sopratentoriali</p> <p>Ependimomi della fossa cranica posteriore</p> <p>Ependimomi spinali</p>
<p>Tumori Embrionali</p> <p>Medulloblastoma WNT-attivato</p> <p>Medulloblastoma SHH attivato</p> <p>Medulloblastoma non WNT/non SHH</p> <p>Tumore Teratoide/rabdoide atipico</p> <p>Tumore Embrionale con rosette multistrato</p>

Neuroblastoma CNS, FOXR2-attivato
Tumori CNS con duplicazione tandem interna di BCOR
Tumori desmoplastici mixoidi della regione pineale, SMARCB1 mutati
Meningioma
Tumori fibrosi solitari
Tumori melanocitici meningei
Tumori della regione sellare
Craniofaringioma adamantinomatoso
Craniofaringioma papillare

Tab. 6 DESCRIZIONE SINTETICA DELL'ITER DIAGNOSTICO

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempi previsti di accesso
Sospetto clinico di tumore cerebrale	Visita Neurochirurgica e TC cranio con mdc	- UOC Neurochirurgia - UOC Neurooncologia - UOC Neuroradiologia	Senza attesa massima
Sospetto tumore cerebrale	RMN encefalo e midollo con mdc Approfondimenti laboratoristici	- - UOC Neurochirurgia - UOC Neurooncologia - SC/UOSD Radiologia -- UOC Neuroradiologia	< 48 ore

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA NEOPLASIA CEREBRALE

L'approccio terapeutico nelle neoplasie cerebrali differisce a seconda dell'età del paziente e delle caratteristiche istologiche e dalla presenza di marcatori tumorali sierici e liquorali.

I percorsi sono stati stabiliti seguendo le raccomandazioni dei protocolli di trattamento indicati dall'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), dalla Società Internazionale di Oncologia Pediatrica (SIOP) e linee guida internazionali e verranno aggiornati nel tempo secondo la loro evoluzione. Tutti i pazienti verranno trattati seguendo un protocollo di trattamento.

Tranne in rari casi selezionati sarà sempre disponibile la diagnosi istologica. Se necessario può essere proposto criopreservazione di ovuli o deposito del seme.

Fig. 2 Approccio al Trattamento dei Gliomi di Basso Grado Pediatrici

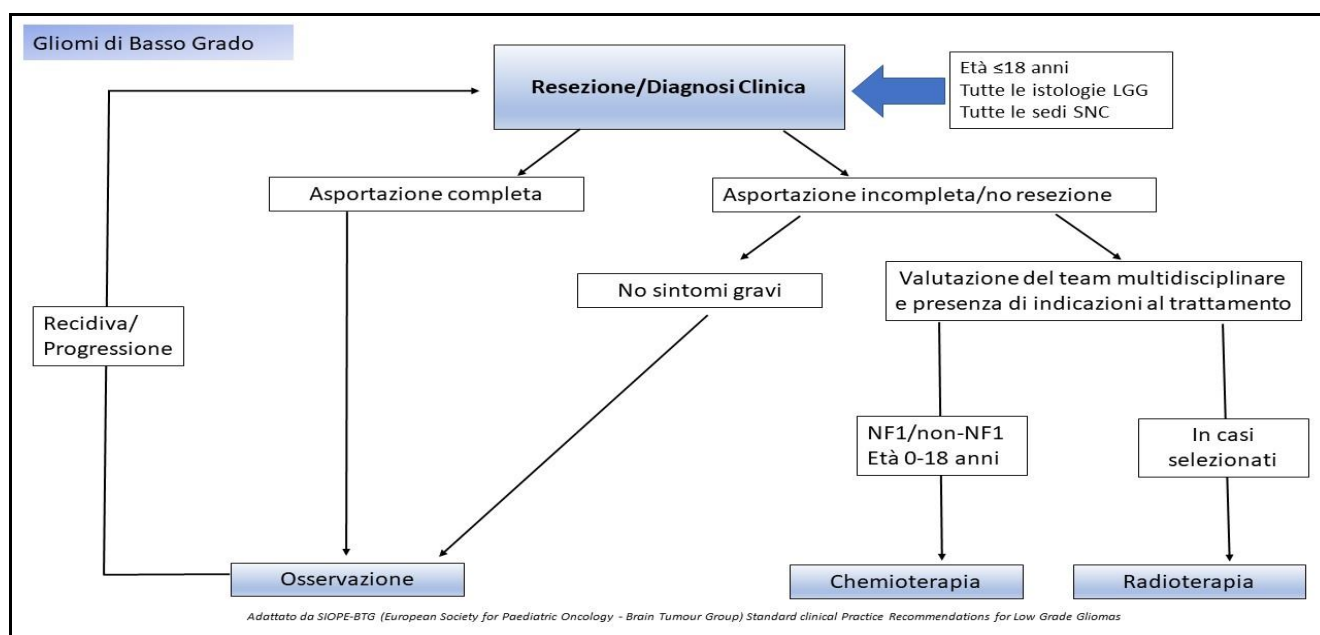


Fig.3 Approccio al trattamento dei Tumori di Alto Grado

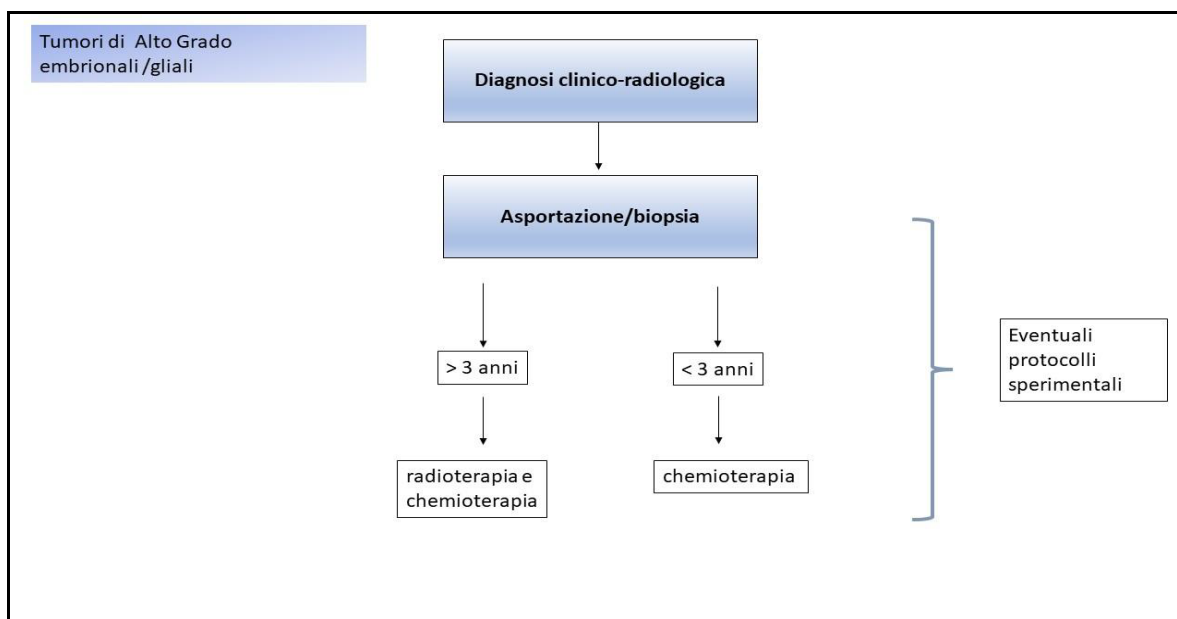
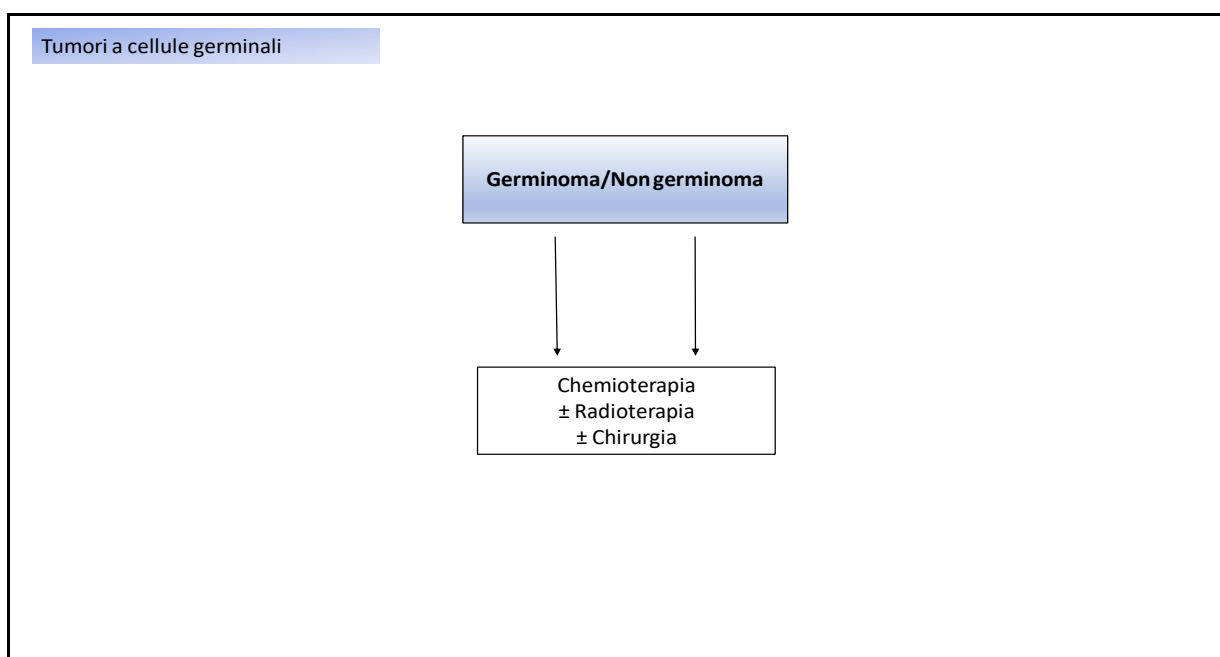


Fig.4 Approccio al trattamento dei Tumori a Cellule Germinali



Inquadramento diagnostico: stadiazione dello stato di malattia.

La valutazione dell'estensione della sede primitiva del tumore è effettuata attraverso la RMN standardizzata encefalo e midollo con mdc integrata. La risonanza magnetica (RM) è impiegata di routine nella diagnosi e nella gestione clinica dei pazienti pediatrici con neoplasia del sistema nervoso centrale (SNC). La RM è fondamentale in fase di definizione diagnostica

(caratterizzazione, stadiazione), nella valutazione postoperatoria e nel follow-up attraverso procedure specifiche. Contribuisce ad indirizzare e migliorare la diagnosi preoperatoria; prevedere il *grading* tumorale e la prognosi; pianificare l'intervento neurochirurgico e la radioterapia; valutare la risposta al trattamento. I Neuroradiologi partecipano alla PRESA IN CARICO nell'attività multidisciplinare sincrona

La **standardizzazione del protocollo di studio RM**, con riferimento alle raccomandazioni dei gruppi di lavoro RAPNO (Warren KE et al, 2018; Fangusaro J et al, 2020; Erker C et al, 2020; Cooney et al, 2020; Lindsay HB et al, 2022; Morana G et al, 2022), è indispensabile al PDTA al fine di garantire l'ottimale valutazione comparativa tra gli esami nel monitoraggio dei pazienti oncologici. Pertanto, questo PDTA traccia la modalità di acquisizione dell'esame RM secondo requisiti minimi indispensabili e fornisce suggerimenti per la valutazione della risposta al trattamento, in base alle correnti evidenze scientifiche; tali modalità subiranno tempestivo adattamento all'avanzamento tecnologico.

Dato che i bambini spesso necessitano di anestesia per ridurre al minimo gli artefatti da movimento e data la tendenza alla disseminazione leptomeningea delle neoplasie del SNC in età pediatrica, si raccomanda che l'imaging RM dell'intero nevrasse, quando possibile, avvenga in un'unica sessione. Pertanto, i pazienti pediatrici con diagnosi di neoplasia del SNC devono effettuare lo studio RM dell'encefalo e del distretto vertebro-midollare con magnete ≥ 1.5 T secondo il seguente protocollo standardizzato, riportato in tabella:

Tab 7. Protocollo RMN standardizzato

Sequenza	Slice thickness (mm)	Gap %	Commenti
Tecnica standardizzata RM encefalo pre-contrasto			
2D TSE/FSE T2w assiale e coronale	≤ 4; ≤ 3 per lesioni di piccole dimensioni	0	Aggiungere piano sagittale per la valutazione dei gliomi diffusi intrinseci pontini Piano assiale lungo linea bicommissurale
DWI (b= 0, 1000) con mappe di ADC assiale	≤ 4; ≤ 3 per lesioni di piccole dimensioni	0	o DTI assiale Piano assiale lungo linea bicommissurale
3D MPRAGE/SPGR/FFE/TFE T1w o SE T1w assiale	1-1.5, isotropica ≤ 4; ≤ 3 per lesioni di piccole dimensioni	0 0-10	Assiale o sagittale con ricostruzioni MPR (<i>multiplanar reconstruction</i>) Se 3D T1w non disponibile Piano assiale lungo linea bicommissurale
3D FLAIR	1-1.5, isotropica	0	Assiale o sagittale con ricostruzioni MPR
SWI/SWAN/VENBOLD/SWIp assiale o GE T2* assiale	2 ≤ 4	0 0	Nessuno
Tecnica standardizzata RM encefalo post-contrasto			
3D FLAIR	1-1.5, isotropica	0	Valutazione della disseminazione leptomeningea
3D MPRAGE/SPGR/FFE/TFE T1w	1-1.5, isotropica	0	Assiale o sagittale con ricostruzioni MPR
SE T1w assiale	≤ 4; ≤ 3 per lesioni di piccole dimensioni	0-10	Evitare <i>flow-compensation</i> e <i>fat-saturation</i> Piano assiale lungo linea bicommissurale Aggiungere piano coronale se 3D T1w non disponibile Aggiungere piano sagittale per la valutazione dei gliomi diffusi intrinseci pontini
Tecnica standardizzata RM distretto vertebro-midollare			
SE/TSE T1w sagittale (incluso il sacco durale)	≤ 3	0-10	Utilizzare banda di saturazione anteriore 0-3 anni: acquisizione con FOV (<i>field of view</i>) unico >3 anni: acquisizione in 2 o 3 <i>stacks</i> (i.e., tratti cervico-dorsale/lombo-sacrale o cervicale/dorsale/lombo-sacrale senza intervallo)
VIBE/FAME/LAVA/THRIVE T1w assiale o SE/TSE T1w assiale	3 4-5	0 10	Conferma delle aree di impregnazione sospette valutate sul piano sagittale Acquisizione in ordine consecutivo (i.e., come 1, 2, 3, 4 ...)
CISS/FIESTA sagittale (incluso il sacco durale) o CUBE/SPACE/VISTA T2w sagittale (incluso il sacco durale)	1 1	0 0	Valutazione e conferma della disseminazione metastatica 0-3 anni: acquisizione con FOV unico >3 anni: acquisizione in 2 o 3 <i>stacks</i> (i.e., tratti cervico-dorsale/lombo-sacrale o cervicale/dorsale/lombo-sacrale senza intervallo)

L'imaging RM del distretto vertebro-midollare può essere eseguito immediatamente dopo lo studio RM dell'encefalo, acquisendo prima le sequenze T1w e poi quelle T2w. Non è necessaria (né

consigliata) un'ulteriore iniezione di mezzo di contrasto (mdc) per via endovenosa (ev), poiché tutte le sequenze T1w del distretto vertebro-midollare possono essere acquisite entro 45 minuti dalla somministrazione ev iniziale di mdc, utilizzando le sequenze raccomandate.

Ulteriori sequenze RM possono essere utilizzate nei siti che ne hanno la capacità, nel tentativo di raggiungere specifici obiettivi aggiuntivi. In particolare, si consigliano:

- sequenze CISS/FIESTA per la valutazione della disseminazione metastatica ventricolare;
- sequenze 3D T1w con tecnica *Black Blood* post-contrasto per la valutazione della disseminazione metastatica encefalica;
- studio spettroscopico con tecnica single-voxel o multi-voxel con TE breve e/o intermedio in considerazione di dimensioni, sede e segnale della lesione secondo indicazione dello specialista neuroradiologo; lo studio spettroscopico può anche essere praticato prima della somministrazione ev di mdc in funzione di dimensioni, sede e caratteristiche della lesione, secondo indicazione dello specialista neuroradiologo;
- studio di perfusione con tecnica T2* (*dynamic susceptibility weighted* - DSC) alla diagnosi o nel follow-up durante o dopo trattamento (chirurgico, chemio-radioterapico), subordinatamente alla possibilità di reperire un accesso venoso adeguato per alto flusso (3-5 ml/s), talora complicato in età pediatrica; laddove disponibile e ritenuto utile dallo specialista neuroradiologo, è possibile integrare o sostituire lo studio di perfusione contrastografico con studio di perfusione non contrastografico con tecnica arterial spin labelling (ASL);
- studio angio-RM con o senza mdc per lo studio del circolo artero-venoso intracranico, in caso di lesioni limitrofe ai maggiori vasi intracranici o in caso di sospetto *feeding* vascolare della lesione da parte di rami vascolari di maggiore calibro (per esempio, negli emangioblastomi);
- studio RM funzionale (fMRI), con o senza *task* di attivazione dedicati (motoria, verbale, visiva, acustica, etc.) in relazione alla collaborazione del paziente, in caso di localizzazione in prossimità di aree critiche dette “eloquenti” per valutarne l’integrità e la funzionalità residua;
- studio trattografico mediante tensore di diffusione (DTI) per valutare l’integrità e i rapporti anatomici con la lesione tumorale dei principali fasci di sostanza bianca suscettibili di segmentazione, principalmente ai fini della pianificazione neurochirurgica;
- DWI con mappe di ADC sul piano sagittale per la valutazione di disseminazione leptomeningea spinale (per esempio, nei tumori di origine embrionaria e germinale).

La **valutazione della risposta neuroradiologica al trattamento** deve seguire le indicazioni proposte dai gruppi di lavoro RAPNO (Warren KE et al, 2018; Fangusaro J et al, 2020; Erker C et al, 2020; Cooney et al, 2020; Lindsay HB et al, 2022; Morana G et al, 2022), sia per quanto riguarda l'encefalo che il distretto vertebro-midollare, come riassunto in tabella:

Tabella 8. Valutazione della risposta neuroradiologica al trattamento

	Risposta completa	Risposta parziale	Stabilità di malattia	Progressione di malattia
RM encefalo	Assenza di malattia (lesioni misurabili/non misurabili, con/senza impregnazione) per ≥ 8 settimane; assenza di nuove lesioni	Riduzione ≥ 25 ma $\leq 49\%$ (risposta minore) o $\geq 50\%$ (risposta maggiore) nella somma dei prodotti dei due diametri perpendicolari maggiori delle lesioni target rispetto allo studio iniziale, mantenuta per ≥ 8 settimane	Non rispetta i criteri di risposta completa, risposta parziale o progressione di malattia	Incremento $\geq 25\%$ nella somma dei prodotti dei due diametri perpendicolari delle lesioni target oppure comparsa o crescita significativa ($\geq 25\%$) di una nuova lesione, rispetto allo studio iniziale
RM spinale	Assenza di malattia (lesioni misurabili/non misurabili, con/senza impregnazione) per ≥ 8 settimane; assenza di nuove lesioni	Riduzione ≥ 25 ma $\leq 49\%$ (risposta minore) o $\geq 50\%$ (risposta maggiore) nella somma dei prodotti dei due diametri perpendicolari maggiori delle lesioni target rispetto allo studio iniziale, mantenuta per ≥ 8 settimane	Non rispetta i criteri di risposta completa, risposta parziale o progressione di malattia	Incremento $\geq 25\%$ nella somma dei prodotti dei due diametri perpendicolari delle lesioni target oppure comparsa o crescita significativa ($\geq 25\%$) di una nuova lesione, rispetto allo studio iniziale

In generale, per le neoplasie con disseminazione leptomeningea alla diagnosi la risposta neuroradiologica deve essere evidente sia in ambito encefalico che spinale (i.e., tutti i criteri), mentre per definire la progressione è sufficiente l'interessamento di uno solo dei due distretti (i.e., 1 criterio).

Nella valutazione della risposta al trattamento, i criteri RAPNO definiscono:

- lesioni misurabili (senza o con impregnazione) se dimensionalmente di almeno 1 cm, oppure almeno due volte
- (in entrambi i diametri perpendicolari) lo spessore della fetta della sequenza RM (aggiungendo l'intervallo tra le fette);

- nei pazienti con gliomi pediatrici di alto grado, lesioni non misurabili come un tumore troppo piccolo per essere misurato con precisione, inferiore a 1 cm in almeno un diametro perpendicolare, o inferiore di due volte --lo spessore della fetta della sequenza RM (aggiungendo l'intervallo tra le fette);
- la malattia leptomeningea come lesione non misurabile;
- le lesioni cistiche come lesioni non misurabili, a meno che non siano facilmente separabili dalla componente tumorale solida;
- lesioni target come lesioni considerate misurabili allo studio iniziale e che continueranno a essere misurate nel corso del follow-up per determinare la risposta o la progressione. Si raccomanda un massimo di tre lesioni target.

Nei gliomi di alto grado, i criteri RAPNO raccomandano la DWI come misura qualitativa per la valutazione della risposta alla terapia, potendo essere utile sia per valutare la malattia progressiva rispetto alla pseudoprogressione che per identificare i tumori progressivi privi di impregnazione nei pazienti sottoposti a terapia antiangiogenica, come ad esempio il bevacizumab.

Neurochirurgia

Nella maggior parte dei casi il primo atto chirurgico dopo è rappresentato dalla biopsia diagnostica. La pianificazione dell'intervento definitivo, a seconda dei protocolli di trattamento, viene fatta dopo una fase di chemioterapia preoperatoria citoreducente.

Anatomia Patologica

La diagnosi istologica, formulata in base alla classificazione dei tumori cerebrali WHO 2021 (tabella 5), è una diagnosi "integrata", comprensiva di studio morfologico, immunoistochimico e molecolare.

Lo studio morfologico, effettuato con colorazioni routinarie, è seguito da indagini immunoistochimiche, necessarie per caratterizzare la linea di differenziazione della neoplasia (profilo immunoistochimico), l'attività proliferativa (indice di proliferazione Ki67/MIB1) e quelle alterazioni molecolari che attualmente sono rilevabili mediante anticorpi i "surrogati" (tabella 6)

Tabella 6

	Ab “surrogati”
GLIOMI	IDH, MYB, ATRX, P53, H3.3K27M, H3.3K27me e H3G34
EPENDIMOMI	L1CAM e H3.3K27me
MEDULLOBLASTOMI	GAB, YAP, Filamina, B-Catenina e P53
TUMORI EMBRIONALI	INI1, LIN28, BCOR

Vengono successivamente effettuate indagini molecolari per la ricerca di ulteriori specifiche alterazioni, mediante metodiche di PCR (*es. mutazioni di BRAFV600 nei tumori gliali e glioneuronal*), Ibridazione in situ fluorescente (FISH) (*es. amplificazione dei geni MYC, MYCN nei medulloblastomi*) e, ove necessario, mediante tecniche di sequenziamento degli acidi nucleici e studio del profilo di metilazione.

Approfondimento Molecolare

Per campioni selezionati, saranno ricercati marcatori genetici ed epigenetici.

L'area tessutale contenente la maggiore quantità di cellule tumorali verrà identificata dal patologo per essere sottoposta alla estrazione di DNA ed RNA presso il laboratorio del CEINGE.

- Le analisi genetiche ottenute sul DNA dovranno includere tutte le mutazioni “hotspot”, specifiche per sottotipi tumorali e quelle che costituiscono possibili bersagli terapeutici. Le analisi saranno condotte per NGS e confermate per Sanger.
- L'analisi delle fusioni geniche (KIAA-BRAF, NTRK fusions, RELA fusions etc) dovrà essere condotta sul RNA estratto dai campioni tumorali. Le analisi saranno condotte con metodologie e reagenti IVD e dovranno includere metodiche di RT-PCR e/o pannelli ibridi NGS,
- Le analisi epigenetiche saranno eseguite sul DNA tumorale ed includeranno l'analisi “whole genome” dei profili di metilazione (Metiloma). Lo stato di metilazione di almeno 850.000 siti CpG dovrà essere investigato attraverso Illumina EPIC Array. I dati ottenuti dai profili globali saranno analizzati mediante una specifica “pipeline” bioinformatica (<https://www.moleculareuropathology.org/mnp/classifiers>), approvata dal WHO ed utilizzata per la definizione della nuova classificazione dei tumori cerebrali. Tale analisi dei big data integrerà i dati di metilazione e copy number variation forniti dal metiloma.

Chemioterapia

Il trattamento chemioterapico viene iniziato a diagnosi ottenuta e previo posizionamento di un accesso venoso centrale (CVC) monolume o bilume e di dimensioni idonee all'esecuzione del protocollo di trattamento indicato nella condizione diagnosticata.

Il trattamento chemioterapico può prevedere in genere una fase di trattamento preoperatorio con scopo cito riduttivo, in alcuni casi può essere somministrato in corso di radioterapia e/o in fase di consolidamento e/o mantenimento post-operatorio e/o post radioterapico.

Radioterapia

La RADIOTERAPIA (RT) è indicata nel trattamento della maggior parte dei tumori cerebrali pediatrici, prevalentemente in modalità adiuvante post-chirurgica in associazione o meno a trattamento chemioterapico, oppure in modalità esclusiva o palliativa. Gli specialisti in RT partecipano alle riunioni multidisciplinari nelle quali viene decisa la strategia terapeutica per ciascun piccolo paziente affetto da neoplasia cerebrale.

La maggior parte dei protocolli di studio permettono l'utilizzo della tecnica 3D- Conformazionale anche se sono da preferire le moderne tecniche RT IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) e VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) che consentono di migliorare la conformità al tumore riducendo l'irradiazione degli organi a rischio grazie ad una accurata localizzazione del target (IGRT - Image-Guided Radiation Therapy) con identificazione ed eventuale correzione di errori correlati al set-up mediante immagini di verifica pre-trattamento online.

La RT deve essere erogata utilizzando tecniche di pianificazione che richiedono l'acquisizione di immagini TC con il paziente nella posizione di trattamento che vengono poi utilizzate al TPS per delineare e ricostruire in tre dimensioni il volume tumorale (GTV), il volume target clinico (CTV), il volume target di pianificazione (PTV), le strutture critiche e l'anatomia del paziente mediante l'utilizzo della fusione di immagini CT/RM tra la TAC di centratura e la risonanza magnetica pre e post-operatoria.

La distribuzione della dose al bersaglio e agli organi a rischio è calcolata point-by-point nelle tre dimensioni e soggetta a verifica pretrattamento attraverso ricalcolo della dose basato su misure effettuate in fantoccio.

La revisione centralizzata preventiva del piano RT (Radiotherapy Quality Assurance (RTQA)) è richiesta in molti protocolli di studio.

Gli effetti indesiderati possono essere acuti e tardivi: durante l'irradiazione possono insorgere effetti collaterali acuti fra cui cefalea, nausea, vomito e stanchezza mentre gli effetti collaterali a lungo

consistono in un certo grado di perdita di memoria e di difficoltà nell'apprendimento, deficit ormonali che possono determinare problemi di crescita e di maturazione sessuale, deficit dello sviluppo scheletrico.

La terapia con protoni trova indicazione elettiva in caso di tumori localizzati in sedi particolarmente critiche oppure in caso di ritrattamento.

Nel caso dei bambini più piccoli o poco collaboranti è necessario eseguire il trattamento RT in anestesia generale; la valutazione anestesiológica viene eseguita contestualmente alla prima visita radioterapica dalla equipe di anestesisti che effettueranno la procedura.

Entrambi i genitori o il/i tutore/i legali del paziente firmano il consenso informato alla procedura anestesiológica e al trattamento radioterapico che verranno allegati nella cartella di radioterapia.

Tabella 9. DESCRIZIONE SINTETICA DEI TRATTAMENTI

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempi previsti di accesso
Diagnosi di tumore cerebrale	Posizionamento CVC Chemioterapia Chemioterapia alte dosi	<ul style="list-style-type: none"> - UOC Anestesia e centro di Medicina Iperbarica AORN Santobono-Pausilipon - UOC Anestesia e Rianimazione AORN Santobono-Pausilipon - UOSD Neurooncologia - UOC Trapianto di Cellule Ematopoietiche e Terapie cellulari 	< 1 settimana
Diagnosi di tumore cerebrale	Neuroimaging	<ul style="list-style-type: none"> - - UOC Neuroradiologia 	0-48 h
Diagnosi di tumore cerebrale	Chirurgia	<ul style="list-style-type: none"> - UOC Neurochirurgia 	0-1 giorno
Diagnosi di tumore cerebrale	Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> - SC Radioterapia - UOS Radioterapia Pediatrica 	1-2 settimane
Diagnosi di tumore cerebrale	Terapia Palliativa	<ul style="list-style-type: none"> - UOC Anestesia e Rianimazione - UOC Anestesia e centro di Medicina Iperbarica AORN Santobono-Pausilipon 	0-1 giorno

FOLLOW-UP

Al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza e delle sequele dei trattamenti effettuati. In caso di recidiva, il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento.

Durante il percorso di follow-up verranno valutate e gestite le complicanze precoci e tardive derivate dai trattamenti effettuati.

Le complicanze attese legate alla chemioterapia sono prevalentemente acute di tipo ematologico. Più raramente possono insorgere complicanze a carico di organi ed apparati quali il rene, il fegato, il polmone o il cuore ed in genere si tratta di complicanze più tardive. Tutti i pazienti pediatrici riceveranno durante il follow-up una valutazione adeguata delle possibili complicanze tardive attraverso la valutazione clinica, gli esami ematochimici di funzionalità epatica e renale e gli esami strumentali (ecocardiogramma, prove di funzionalità respiratoria), valutazione audiologica, endocrinologica, le valutazioni neurocognitive e di qualità di vita.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIEOP) ed internazionali (SIOP)

Tabella 10. DESCRIZIONE SINTETICA DEL FOLLOW-UP

Condizione	Procedure	Periodicità	Dove
Diagnosi di tumore cerebrale	Visita neurooncologica (esame neurologico, Performance status: Lansky, Karnofsky) RMN encefalo e/o midollo con mdc	Trimestrale nel 1° anno dallo stop terapia, quadrimestrale nel 2°, semestrale dal 3° al 5° anno, annuale fino al 10° anno o secondo specifico protocollo di arruolamento	Day hospital di Neurooncologia
Diagnosi tumore cerebrale	Visita endocrinologica Esami bioumorali e funzionalità d'organo e RMN encefalo e/o midollo con mdc	Trimestrale nel 1° anno dallo stop terapia, quadrimestrale nel 2° e 3° anno, semestrale nel 4° e 5° anno, annuale fino al 10° anno o secondo specifico protocollo di arruolamento	Day hospital di Neurooncologia
Diagnosi tumore cerebrale	Visita audiologica	1 volta all'anno	Day hospital di Neurooncologia

	Valutazione neurocognitiva e neuropsicologica	A 2 anni dalla diagnosi, a 5 anni, a 10 anni	Ambulatorio
Diagnosi tumore cerebrale	Visita radioterapica di controllo	Trimestrale nel 1° anno dallo stop terapia, quadrimestrale nel 2° e 3° anno, semestrale nel 4° e 5° anno, annuale fino al 10° anno.	Ambulatorio

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM avverrà tramite prenotazione effettuata dal PLS o MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana oppure per accesso diretto in caso di urgenza al PS dell'AORN Santobono-Pausilipon o per trasferimento da altre strutture ospedaliere dove il paziente ha effettuato il primo accesso per acuzie o altro motivo che ha poi condotto al sospetto o diagnosi di tumore cerebrale.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata entro 0-1 giorni lavorativi.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici almeno una volta a settimana
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato entro i 7-15 giorni successivi alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile entro 15 giorni dall'intervento; eventuali integrazioni molecolari saranno disponibili entro 15-20gg giorni dalla diagnosi istologica del centro di riferimento.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	S. Pignata
Primi estensori	L. Quaglietta, L. De Martino, S. Picariello, G. Cinalli, P. Spennato, M. S. De' Santi, E. Covelli, C. Russo, C. Russo, A. Cristofano, M.E. Errico, D. Bifano, V. Donofrio, S. Perrotta, C. Santoro, A. Borzillo, C. Schonauer, C. Caggiano, E. Iannacone, P. Muto, G. Scimone, G. Vega, R Gammaldi, R Infascelli
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O Dei Colli Cesare Gridelli, A.O. Moscati Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Sabino De Placido, Federico II Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Mario Fusco, ASL Napoli 3 Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Stefano Pepe, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Elena Fossi, ASL Benevento
Terza valutazione	Componenti dei gruppi multidisciplinari nei CORP-CORPUS identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	Francesco Vetrano, Fabio Savoia
Società Scientifiche	AIEOP, SIOP