

## **I tumori cerebrali dell'infanzia**

I tumori cerebrali dell'infanzia rappresentano la seconda causa di cancro, dopo le leucemie, e sono i più frequenti tumori solidi in età pediatrica.

Gli studi epidemiologici hanno inoltre mostrato nell'ultimo decennio un aumento della frequenza sia assoluta che rapportata alle neoplasie emopoietiche di questi tumori, in parte anche dovuta ad una più precoce e migliore accuratezza diagnostica (TAC, RMN). L'incidenza dei tumori cerebrali nei bambini è stimata attorno a 2,5 –5 casi su 100.000 bambini di età inferiore a 15 anni. Ogni anno in Italia se ne ammalano 350-400 bambini. Presso il nostro Istituto vengono curati dai 65 agli 80 nuovi pazienti all'anno.

## **Gliomi a basso grado di malignità**

I tumori gliali a basso grado hanno in genere una crescita abbastanza lenta e tendono, salvo rare eccezioni, a non recidivare localmente, se operati in maniera completa. Per ragioni non ancora chiarite alcuni gliomi, in particolare quelli a localizzazione ottocochiasmatica, possono presentare una crescita più accelerata di quanto atteso, e questo accade in particolare nei pazienti più piccoli, di età inferiore ai 5 anni.

I tumori della regione ottocochiasmatica possono presentarsi da soli o in associazione ad Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) e mentre è possibile che un glioma intraorbitario, confinato ad un solo nervo ottico possa venire completamente asportato in caso di grave deficit visivo, l'intervento su lesioni della regione ipotalamochiasmatica è gravato da una più alta morbilità.

D'altra parte, mentre i gliomi ottocochiasmatici non associati ad NF1 mostrano spesso una crescita aggressiva, in particolare nei bambini di età inferiore ai 5 anni, quelli in NF1 sono spesso a- o pauci-sintomatici, mostrando una evoluzione molto più lenta, "indolente", per cui oggi viene universalmente accettato per questo tipo di patologia una condotta di attesa e una documentazione clinica o strumentale di evoluzione di malattia prima di un qualunque approccio terapeutico

La proposta di trattamento chemioterapico adottata dall'INT per il trattamento dei gliomi a basso grado in progressione di malattia prevede un protocollo con utilizzo di Cisplatino e VP16 a dosi non mielotossiche per una durata complessiva di un anno circa.

## ***Neoplasie maligne***

Il trattamento dei tumori maligni dell'età pediatrica ha permesso di abbassare negli ultimi anni la mortalità per questa patologia, portando la percentuale di controllo dell'evoluzione della malattia a 5 anni attorno al 40% per tutte le neoplasie nel loro insieme.

## **Gliomi maligni**

In Italia non è al momento in corso uno studio a carattere nazionale per i gliomi ad alto grado, anche perché il riferimento dei pazienti è piuttosto eterogeneo: essi sono spesso ancora in carico di neurochirurghi, radioterapisti ed oncologi dell'adulto. Di conseguenza i piani di cura adottati riflettono le esperienze locali. Presso l'INT di Milano viene privilegiato l'uso della chemioterapia ad alte dosi seguita da radioterapia.

Lo scopo della chemioterapia ad alte dosi è di superare la resistenza della barriera ematoencefalica nel periodo immediatamente post-operatorio con l'utilizzo di farmaci potenzialmente efficaci e la cui attività è dose-dipendente (tiotepa, ciclofosfamide, etoposide, metotrexate, cisplatino). Nei gliomi maligni che, per definizione, non possono mai essere operati radicalmente data la natura infiltrante degli stessi, la chemioterapia ad

alte dosi può ridurre il residuo macro- o microscopico prima dell'applicazione della radioterapia che può, a questo punto, essere più efficace.

### **Medulloblastoma**

Il "gold standard" della terapia adiuvante del medulloblastoma è la radioterapia sul sistema nervoso centrale a dosi massimali (35 Gy) con sovradosi sulla sede della neoplasia o sull'intera fossa posteriore (50-54 Gy). L'aggiunta della chemioterapia ha permesso di migliorare le percentuali di guarigione specie quando usata successivamente alla radioterapia. L'evidenza è stata però che i pazienti guariti non potevano aspirare ad una qualità di vita soddisfacente per il numero e la gravità degli effetti collaterali riportati, in termini di ritardo di maturazione cognitiva, danni psicologici, perdita di funzioni endocrine, alterazioni somatiche, il tutto progressivo ed inaggravante nel tempo. All'INT di Milano abbiamo deciso, dal 1985, di stratificare il trattamento radiante per fasce di età riducendo le dosi per i bambini di età inferiore ai 10 anni ed intensificando la chemioterapia. Diversi altri gruppi monistituzionali o cooperativi hanno praticato piani di cura paragonabili ottenendo risultati soddisfacenti anche con le basse dosi di radioterapia.

Per i pazienti a rischio standard il nostro Istituto ha partecipato allo studio SIOP (SIOP: Società International d'Oncologie Pédiatrique <http://www.siop.nl>) PNET IV che ha permesso di curare in maniera omogenea oltre 300 pazienti sul territorio europeo con risultati di sopravvivenza a 5 anni superiore all'80% pur riducendo considerevolmente le dosi di radioterapia craniospinale. Per i prossimi protocolli il nostro Istituto sarà il centro coordinatore in Italia e saranno utilizzati marcatori biologici per stratificare le fasce di rischio in modo da ridurre il carico terapeutico per i pazienti a prognosi migliore e d aumentarli per quelli più a rischio di ricaduta.

Al momento attuale per il medulloblastoma con metastasi alla diagnosi continuiamo ad adottare un protocollo in fase di estensione a tutto il territorio nazionale, in Italia ed in Spagna che prevede chemioterapia ad alte dosi sequenziali e radioterapia iperfrazionata, nuovamente stratificata in relazione all'età ed all'estensione di malattia, seguita da chemioterapia a dosi standard o terapia con dosi mieloablativi. I risultati sono già stati pubblicati sulla rivista internazionale Journal of Clinical Oncology, <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/4/566>) e sono i migliori al mondo.

Dalle valutazioni neuropsicologiche effettuate finora, inoltre, sembra che a questo vantaggio in termini di guarigione corrisponda anche un vantaggio in termini di qualità di vita rispetto al passato.

L'esperienza pluriennale nel trattamento del medulloblastoma ci ha arricchito anche di pazienti in età adulta verso i quali vi è tuttora la disponibilità a farci carico del trattamento adiuvante.

Per quello che riguarda i bambini di età inferiore ai 3 anni essi meritano un particolare riguardo e, a fronte di malattie spesso biologicamente più aggressive, ricevono piani di cura che hanno lo scopo di ottenere la guarigione con il minor prezzo in termini di effetti collaterali a lungo termine.

### **Ependimoma intracranico**

Nel passato la terapia adiuvante dell'ependimoma è stata estremamente difforme a seconda della sede e del grading della neoplasia: in Italia è in corso dal 1993 uno studio nazionale di cui la nostra UO è centro coordinatore e che stratifica i pazienti in base al risultato chirurgico ed al grado di anaplasia del tumore. Per i pazienti con intervento completo è prevista solo la radioterapia locale con tecnica conformazionale, mentre per quelli con residuo viene effettuata anche la chemioterapia che utilizza etoposide, ciclofosfamide e vincristina ed una sovradosi di radioterapia sul residuo di malattia.

Il nostro centro è co-coordinatore anche per il protocollo europeo (SIOP) della stessa malattia.

### **Neoplasie germinali intracraniche**

Le neoplasie germinali sono patologie neoplastiche rare, tuttavia la loro presentazione clinica può essere devastante per gli effetti legati all'aumentata pressione intracranica, la compromissione visiva, endocrina e dello stato di coscienza.

Dal 1995 la nostra esperienza terapeutica per i tumori non secernenti, che combina la chemioterapia secondo il noto schema PEB con l'irradiazione ventricolare, ha permesso il controllo definitivo della malattia in tutti i pazienti finora trattati. Sottolineiamo anche in questo caso l'accesso di un discreto numero di pazienti adulti riferiti da varie unità di neurochirurgia e neurologia italiane.

Anche per quello che riguarda i tumori secernenti che sono notoriamente a prognosi più sfavorevole la nostra esperienza si è ormai consolidata con risultati su oltre 30 pazienti quasi altrettanto favorevoli. L'esperienza dell'irradiazione ventricolare di cui il nostro centro è stato pioniere verrà utilizzata nel prossimo protocollo SIOP per i germinomi.

### **Neoplasie rare**

Esistono esperienze anche per quello che riguarda la terapia dei tumori dei plessi corioidei, dei tumori rabdoidi, dei pineoblastomi e dei PNET sovratentoriali.

### **Qualità di vita**

A tutti i nostri pazienti viene offerto un percorso valutativo di tipo neuro-funzionale, auxologico ed endocrino, che comporta un percorso riabilitativo e ausili o terapie ormonali se necessari.