

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

Edizione 2024



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. È stimato che circa il 5% dei tumori cerebrali sono legati a fattori genetici o condizioni oncopredisponenti; ad esempio le neurofibromatosi (tipo 1 e tipo 2) e la sindrome di Li-Fraumeni. La corretta diagnosi in termini terapeutici e perché consente tramite monitoraggi dedicati di screenare i pazienti anche per altri tumori non coinvolgenti il sistema nervoso. 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.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Neurochirurgia e UOSD Neurooncologia Pediatria AORN Santobono-Pausilipon
	Volontari	Associazioni accreditate

<p>PRESA IN CARICO Dirigenti medici I livello</p>	<p>Neurooncologi Pediatri Neurochirurghi Neuroradiologi</p>	<p>UOSD Neurooncologia AORN Santobono-Pausilipon UOC Neurochirurgia AORN Santobono-Pausilipon UOC Neuroradiologia AORN Santobono-Pausilipon</p>
<p>Core Team</p>	<p>Neurooncologi Pediatri Neurochirurghi Neuroradiologi Radioterapisti Psicologi Anatomopatologi Biologi Molecolari</p>	<p>UOC e UOSD Specifiche</p>

<p>ASSISTENZA</p> <p><i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana Pediatrica o esterna ai centri</i></p>	<p>Neuro-Oncologi Pediatri Neurochirurghi</p> <p>Neuroradiologi</p> <p>Pediatri</p> <p>Assistenti in Formazione (strutture universitarie o in Rete Formativa)</p> <p>Radioterapisti</p> <p>Anestesisti Pediatrici</p> <p>Riabilitazione Psicologi</p> <p>Farmacisti</p> <p>Personale infermieristico</p>	<p>UOSD Neurooncologia AORN Santobono-Pausilipon</p> <p>UOC Neurochirurgia AORN Santobono-Pausilipon</p> <p>UOC Neuroradiologia AORN Santobono-Pausilipon UOC Neuroradiologia AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona UOSD Ematologia ed Oncologia Pediatrica AOU "Vanvitelli" UU.OO.CC. Pediatra e Clinica Pediatrica AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona UOC Pediatria, AORN San Giuseppe Moscati</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ambulatorio - Day Hospital - Ricovero Ordinario <p>UOC Radioterapia INT Pascale UOS Radioterapia Pediatrica AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D' Aragona</p> <p>UOC Terapia Intensiva Pediatrica AORN Santobono-Pausilipon UOC Anestesia e Centro di Medicina Iperbarica AORN Santobono-Pausilipon UOC Anestesia e Rianimazione AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D' Aragona UOSD Riabilitazione Intensiva ed Ortopedia Funzionale AORN Santobono-Pausilipon UOSD Riabilitazione Intensiva ed Ortopedia Funzionale AORN Santobono-Pausilipon Servizio di Psicologia Clinica, AOU San Rianimazione AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D' Aragona</p> <p>UOC Farmacia AORN Santobono-Pausilipon</p> <p>Unità Manipolazione Chemioterapici Antineoplastici (U.M.A.C.A./U.F. A) AORN Santobono-Pausilipon</p> <p>UOSD Neurooncologia e UOC Neurochirurgia AORN Santobono-Pausilipon</p>
--	--	--

	<p>Personale Dedicato</p>	<p>SC Neurochirurgia e UOSD Neurooncologia Pediatrica AORN Santobono-Pausilipon</p> <p>UOC Radioterapia INT Pascale UOS Radioterapia Pediatrica San Giovanni di Dio e AOU Ruggi D' Aragona SC Anatomia Patologica AORN Santobono-Pausilipon SC Neuroradiologia AORN Santobono-Pausilipon UOC Anestesia e Rianimazione AORN Santobono-Pausilipon UOSD Anestesia e centro di Medicina Iperbarica AORN Santobono-Pausilipon</p> <p>UOSD Ematologia ed Oncologia Pediatrica AOU "Vanvitelli" UOC Fisiatria e Riabilitazione AORN Santobono-Pausilipon UOSD Endocrinologia ed Auxologia AORN Santobono-Pausilipon</p> <p>UOSD Malattie Neuroendocrine e Centro Obesità AORN Santobono-Pausilipon</p> <p>UOC Neurologia AORN Santobono-Pausilipon UOSD Terapia del Dolore e Cure Palliative AORN Santobono-Pausilipon UOSD Genetica Medica AORN Santobono-Pausilipon UOC Oculistica AORN Santobono-Pausilipon UOC Otorinolaringoiatria e Centro di Riferimento Regionale Impianti Cocleari AORN Santobono-Pausilipon</p> <p>UOC Trapianto di Cellule Ematopoietiche e Terapie cellulari AORN Santobono-Pausilipon UOSD Ba.S.Co Manipolazione Cellulare e Terapia Immunogenetica AORN Santobono-Pausilipon UOSD Medicina Trasfusionale AORN Santobono-Pausilipon Clinica Pediatrica AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D' Aragona</p> <p>UOC Pediatria AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D' Aragona</p> <p>UOC Neuroradiologia San Giovanni di Dio e Ruggi D' Aragona</p> <p>UOC AORN S. Giuseppe Moscati, Avellino</p> <p>CEINGE BIOTECNOLOGIE AVANZATE "Franco Salvatore", Napoli</p>
--	---------------------------	---

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 2011-20.

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 2011-20, è sostanzialmente in linea con i dati europei (Tasso standardizzato di incidenza 21,0 casi per milione di abitanti/anno IC95% 18,1-24,3). Se vengono inclusi nell'analisi anche i tumori non maligni del SNC il tasso di incidenza nella fascia 0-14 anni raggiunge 55,1 casi per milione/anno.

Negli adolescenti (fascia 15-19 anni) il tasso di incidenza dei tumori maligni del SNC in Campania nel periodo 2011-2020 è pari a 12,5 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 2024 nei bambini residenti in Campania sono attese circa 16 (IC 95% 14-19) nuove diagnosi di tumore maligno del SNC che aumentano a circa 42 (IC 95% 38-45) se includiamo anche i tumori

non maligni. Per gli adolescenti i casi attesi nel 2024 sono pari a 4 nuovi tumori maligni del SNC che raggiungono le 14 nuove diagnosi includendo anche i tumori non maligni.

Tab. 1 Numero di casi e tasso di incidenza dei tumori del SNC in Campania nel periodo 2011-2020 per fascia di età e genere.

Fasce di età	Maschi		Femmine	
	n.	T.I.*	n.	T.I.*
0 anni	5	62,0	5	49,2
1-4 anni	28	53,9	29	54,1
5-9 anni	32	55,1	28	57,6
10-14 anni	28	52,2	28	57,1
15-19 anni	24	42,7	18	49,0

*Tasso di incidenza per milione di abitanti/anno

Tab. 2 Frequenza assoluta e relativa e tassi di incidenza dei tumori del SNC in Campania nel periodo 2011-2020 per classe diagnostica della Classificazione Internazionale dei tumori Infantili (ICCC) terza edizione e fascia di età (0-14 anni e 15-19 anni).

Classificazione Tumori del SNC	ICCC-3	0-14 anni			15-19 years		
		Numero	%	TSI** (IC95%)	Numero	%	T.I.***
IIIa Ependimomi e tumori dei plessi coroidei		33	6,9	3,9 (2,7-5,4)	16	10,4	4,8
Papilloma dei plessi coroidei*		4	0,8	0,5 (0,1-1,2)	3	1,9	0,9
Ependimoma mixopapillare*		<3			7	4,5	2,1
Papilloma atipico dei plessi coroidei*		<3			<3		
Ependimoma, altri e NAS		11	2,3	1,3 (0,6-2,3)	5	3,2	1,5
Carcinoma dei plessi coroidei		3	0,6	0,4 (0,1-1)	<3		
Ependimoma anaplastico		12	2,5	1,4 (0,7-2,5)	<3		
IIIb Astrocitomi		150	31,1	17,2 (14,5-20,1)	38	24,7	11,3
Astrocitoma pilocitico*		96	20,0	11 (8,9-13,5)	20	13,0	5,9
Astrocitoma pilomixoide		4	0,8	0,5 (0,1-1,2)	<3		
Astrocitoma subependimale a cellule giganti*		7	1,5	0,8 (0,3-1,7)	<3		
Xantastrocitoma pleomorfo		5	1,0	0,6 (0,2-1,3)	<3		
Astrocitoma fibrillare		<3			<3		
Astrocitoma anaplastico		7	1,5	0,8 (0,3-1,6)	<3		
Glioblastoma e varianti		21	4,4	2,4 (1,5-3,7)	7	4,5	2,1
Astrocitoma, NAS		10	2,1	1,1 (0,5-2,1)	6	3,9	1,8
IIIc Tumori embrionali intracranici e intraspinali		60	12,5	6,9 (5,3 (8,9)	8	5,2	2,4
Medulloblastoma, varianti		34	7,1	3,9 (2,7-5,4)	4	2,6	1,2
Medulloblastoma a grandi cellule		8	1,7	0,9 (0,4-1,8)	<3		
Medulloblastoma desmoplastico/nodulare		11	2,3	1,3 (0,6-2,3)	<3		
PNET, varianti		<3			<3		
Tumore teratoide/rabdoide atipico		5	1,0	0,6 (0,2-1,4)	<3		
IIIId Altri gliomi		43	8,9	4,9 (3,6-6,6)	8	5,2	2,4
Oligodendroglioma		<3			<3		
Glioma, misto		<3			<3		
Glioma angiocentrico*		4	0,8	0,5 (0,1-1,2)	<3		
Glioma NAS		35	7,3	4 (2,8-5,6)	6	3,9	1,8

	Glioma diffuso della linea mediana, H3 K27 mutato				<3		
IIIe	Altri tumori SNC specificati	100	20,8	11,4 (9,3-13,9)	53	34,4	15,8
	Astrocitoma desmoplastico infantile*	6	1,2	0,7 (0,3-1,6)	<3		
	Tumore neuroepiteliale disembrionoplastico*	20	4,2	2,3 (1,4-3,5)	4	2,6	1,2
	Gangliocitoma, ganglioglioma*	25	5,2	2,9 (1,8-4,2)	8	5,2	2,4
	Meningioma, non-maligno*	6	1,2	0,7 (0,3-1,5)	6	3,9	1,8
	Craniofaringioma*	21	4,4	2,4 (1,5-3,7)	<3		
	Neurocitoma centrale*	<3			4	2,6	1,2
	Pineoblastoma	<3			<3		
	Tumore glioneuronale papillare*	8	1,7	0,9 (0,4-1,8)	3	1,9	0,9
	Adenoma ipofisario*	11	2,3	1,2 (0,6-2,2)	26	16,9	7,7
IIIIf	Tumori non specificati SNC	95	19,8	10,8 (8,8-13,2)	31	20,1	9,2
	Maligni	8	1,7	0,9 (0,4-1,8)	4	2,6	1,2
	Non-maligni*	87	18,1	9,9 (7,9-12,2)	8	5,2	2,4
	Totale maligni	183		21,0 (18,1-24,3)	42		12,5
	Totale complessivo	481		55,1 (50,3-60,3)	154		45,8

*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 potrebbero non essere trattati adeguatamente oppure migrare extraregione.

Obiettivi del PDTA:

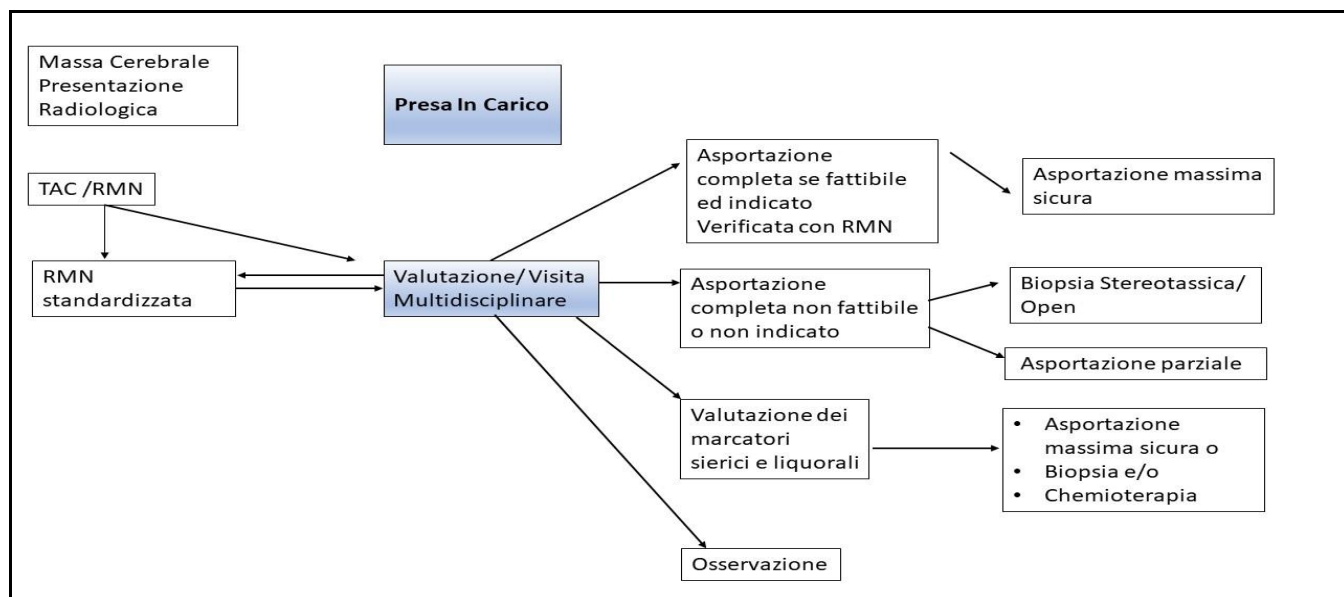
- Ridurre la mobilità extraregione per i pazienti pediatrici affetti da tumore cerebrale (età 0-18 anni)
- Inquadramento diagnostico e trattamento mirato precoce e appropriato del paziente con tumore cerebrale (0-18 anni), attraverso il coordinamento delle attività delle strutture e dei servizi coinvolti
- 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
- identificare i pazienti affetti da sindromi oncopredisponenti

Il presente PDTA si propone come strumento di governo clinico con l'obiettivo di delineare i migliori percorsi praticabili all'interno della Rete Oncologica 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) se 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 (se 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 secondo le modalità riportate in allegato (????) 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> <p>Astroblastoma, MN1-alterato</p>

<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> <p>Neuroblastoma CNS, FOXR2-attivato</p> <p>Tumori CNS con duplicazione tandem interna di BCOR</p>
<p>Tumori desmoplastici mixoidi della regione pineale, SMARCB1 mutat</p>
<p>Meningioma</p>
<p>Tumori fibrosi solitari</p>
<p>Tumori melanocitici meningei</p>
<p>Tumori della regione sellare</p>

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

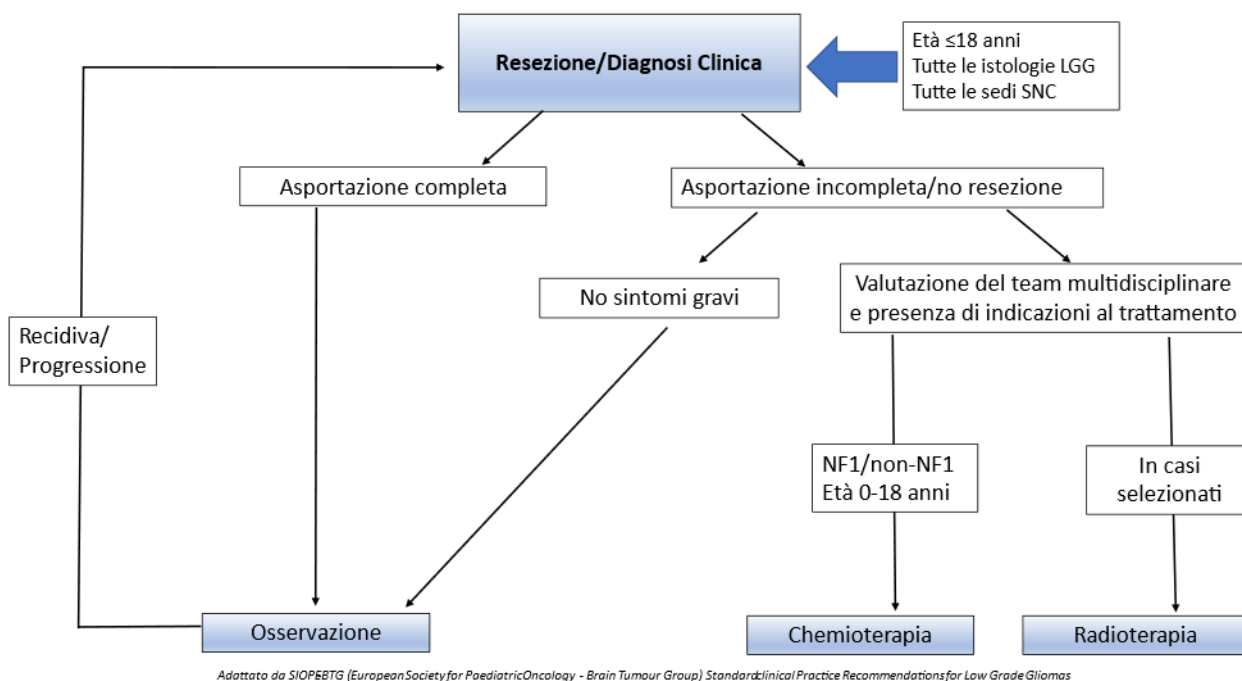


Fig.3 Approccio al trattamento dei Tumori di Alto Grado

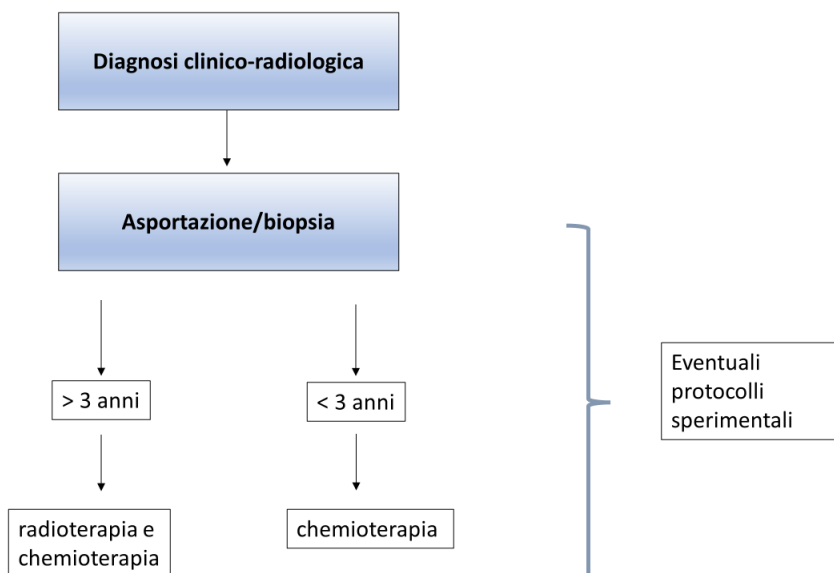
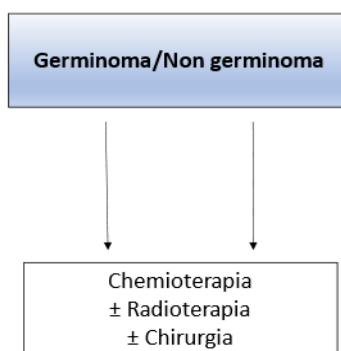


Fig.4 Approccio al trattamento dei Tumori a Cellule Germinali



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:

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	1-1.5, isotropica	0	Assiale o sagittale con ricostruzioni MPR (<i>multiplanar reconstruction</i>)
o SE T1w assiale	≤ 4; ≤ 3 per lesioni di piccole dimensioni	0-10	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/SWI _p assiale	2	0	Nessuno
o GE T2* assiale	≤ 4	0	
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	3	0	Conferma delle aree di impregnazione sospette valutate sul piano sagittale
o SE/TSE T1w assiale			

	4-5	10	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	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)
	1	0	

Tab 7. Protocollo RMN standardizzato

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 neurora-

diologo, 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 (aggiun-

gendo 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, immunohistochimico e molecolare.

Lo studio morfologico, effettuato con colorazioni routinarie, è seguito da indagini immunohistochimiche, necessarie per caratterizzare la linea di differenziazione della neoplasia (profilo immunohistochimico), l'attività proliferativa (indice di proliferazione Ki67/MIB1) e quelle alterazioni molecolari che attualmente sono rilevabili mediante anticorpi i "surrogati" (tabella6)

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 tissutale 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.molecularneuropathology.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 équipe 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	- - UOC Neuroradiologia	0-48 h
Diagnosi di tumore cerebrale	Chirurgia	- 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

PSICOONCOLOGIA

Un bambino con tumore cerebrale è innanzitutto un bambino, per cui l'equipe medica, i familiari e tutte le altre figure che ruotano attorno a lui dovranno collaborare per preservare il più possibile l'infanzia nella sua globalità.

La malattia e l'ospedalizzazione possono interferire con il suo processo di costruzione dell'identità personale e la sua integrazione emotiva. Costringono il bambino ad un drastico cambiamento delle abitudini quotidiane, a partire dagli amici, dai compagni di scuola, dagli insegnanti, dai giochi e da tutto ciò che riguarda il proprio ambiente che, in quanto noto e familiare, non solo è rassicurante, ma contribuisce a strutturare l'identità in via di sviluppo.

Il ricovero interrompe un processo evolutivo: tutto si ferma. Le normali regole di vita sono stravolte e gli abituali punti di riferimento vengono a mancare. Tutto ciò comporta per il bambino disagio e sofferenza di entità variabile: dipendono dalla gravità della sua malattia, dalla separazione dal nucleo familiare, dalla necessità di adeguarsi a nuovi ritmi, dalla rinuncia parziale o totale della propria intimità e dallo stato di dipendenza dagli altri.

La comunicazione della diagnosi, le spiegazioni riguardanti l'ospedalizzazione e l'esperienza dolorosa dovrebbero avvenire nella considerazione e nel rispetto dei limiti dati dall'età del bambino e al suo sviluppo cognitivo, psicologico ed emotivo.

Ci saranno delle differenze, infatti, se l'evento critico avviene in età prescolare, scolare o in adolescenza. E' importante considerare la soggettività di ogni situazione data anche dalla storia, dall'emotività e dal livello evolutivo di ciascuno.

I tempi della malattia implicano che il bambino e la sua famiglia siano sottoposti ad uno stress prolungato, che mette in discussione le loro risorse.

La famiglia da un lato riveste il ruolo di caregiver nella sua funzione di prendersi cura del bambino malato, dall'altro riveste il ruolo di "secondo paziente" che necessita di cura.

La fatica emotiva che comporta la necessità di assorbire l'impatto con l'evento avverso e con l'angoscia di morte ad esso collegata tende a ridurre le capacità del sistema di riappropriarsi di una dimensione temporale che possa rendere vitale il proprio ciclo di sviluppo.

I genitori oscillano tra spinte all'isolamento ed esigenze di connessione, perdita di senso e ricerca di significati, sentimenti luttuosi di perdita e necessità di trasformazione. Questi schemi di risposta emotiva sono modulati, di volta in volta, da fattori della biografia familiare ed influenzano il supporto dei familiari e l'adesione al trattamento.

Le reazioni dei genitori e la loro capacità di adattamento hanno un ruolo importante nel determinare la capacità del bambino di reagire alla malattia: il nucleo familiare rappresenta per il piccolo paziente un rifugio che lo difende e lo supporta.

Gli interventi che sono attuati in ambito psicooncologico pediatrico puntano a limitare gli effetti disadattivi della malattia a breve, medio e lungo termine ed hanno l'obiettivo di indirizzare le risorse della famiglia e facilitare i rapporti con l'equipe medica avendo come punti cardine l'adattamento e la qualità della vita del bambino e del suo nucleo familiare.

Tali interventi possono essere elencati in:

- presa in carico dell'intera famiglia, non solo del bambino, durante tutto il percorso del trattamento per riconoscere i loro bisogni, spesso inespressi, ed affrontarli in modo adeguato identificando strategie di coping personali e facilitare la relazione con l'equipe medica. Ottimizzare l'iter di cura ed identificare eventuali fattori di vulnerabilità.
- presa in carico dell'equipe medica affinché venga sostenuta nell'affrontare lo stress che inevitabilmente si sviluppa in queste condizioni. I medici e gli infermieri si confrontano continuamente con la realtà della morte e hanno necessità di ricavarsi uno spazio per elaborare i propri vissuti e le proprie emozioni.
- Percorsi di psicodiagnostica:
 1. Valutazione della percezione da parte dei bambini e dei genitori dell'intensità del dolore, dei sintomi legati ai trattamenti e la relativa qualità di vita attraverso interviste strutturate e standardizzate.
 2. Batterie di test standardizzati di valutazione cognitiva qualora i protocolli di cura lo prevedano (pre e post trattamento).
 - Somministrazione di scale Wechsler
 - Somministrazione delle matrici di Raven (SPM, CPM)
 - Somministrazione di scala Nepsy II
 3. Somministrazione di scala standardizzata per valutare il comportamento adattivo del bambino (scala Vineland)

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 biumorali 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)

I tempi indicati di seguito per il percorso del paziente sono da intendere come riferimenti teorici, suscettibili di modifiche in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente e alla complessità diagnostica e all'offering delle Aziende della Rete Oncologica e dell'intero sistema regionale. Sono di seguito indicati al fine di monitorare i percorsi e di identificare eventuali azioni di miglioramento

- 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	Sandro Pignata
Primi estensori	L. Quaglietta, S. Picariello, L. De Martino, C. De Luca Picione, E. Iannacone, P. Muto, G. Scimone, G. Cinalli, P. Spennato, M.S. De' Santi, E. Covelli, Camilla Russo, Carmela Russo, A. Cristofano, S. Perrotta, C. Santoro, M. E. Errico, D. Bifano, V. Donofrio, A. Borzillo, R. Infascelli, R. Gammaldi, G. Zito Marinosci, C. Schonauer, C. Caggiano, G Vega, E M Covelli, C Picardi, N Cecchi, P Monorchio, M.Micucci, F. Realfonzo
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Sandro Pignata, IRCCS Pascale Ferdinando Riccardi, A.O.R.N. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O.R.N. Dei Colli Cesare Gridelli, A.O.R.N. Moscati Antonio M. Grimaldi, A.O.R.N. San Pio Michele Orditura, A.O.R.N. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Stefano Pepe, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Roberto Bianco, A.O.U. Federico II Gaetano Facchini, Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Nord Gino Leo, ASL Napoli 3 Sud Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Centro Elena Fossi, ASL Benevento Geppino Genua, ASL Avellino
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

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

<p>PDTA SNC pediatrico</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si auspica che tutti i GOM (provvedano in tempi brevi e standardizzati a garantire ai pazienti in carico, tutte le prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa)) e realizzino dei percorsi dedicati per i pazienti in valutazione GOM. Questo risolverebbe in gran parte i disagi creati dal Decreto 599 del 28/12/2021, con la definizione dei tetti di spesa per i centri diagnostici accreditati. - Si auspica di provvedere quanto prima a definire chiaramente i criteri di accesso e di cooperazione nella ROC delle organizzazioni di volontariato nelle UU.OO.CC di onco-ematologia e nelle strutture di Hospice, e/o nei percorsi di Cure Palliative, ai sensi dell'Accordo Stato Regioni del 17/04/2019 - Si auspica che tutti i Corp, Corpus e GOM della R.O.C, rendano pubblici i dati di performance sulla tempistica di erogazione dei servizi diagnostico-terapeutico-assistenziali, previsti nei PDTA. - Si auspica di Ridurre e Definire in maniera precisa le tempistiche per la diagnostica
---------------------------------------	---