

SOCIETÀ ITALIANA
DI OTORINOLARINGOIATRIA PEDIATRICA

Presidente: *Stefano Di Girolamo*

XXVIII CONGRESSO NAZIONALE Roma, 15-18 Aprile 2026

RELAZIONE UFFICIALE

LE NEOPLASIE TESTA E COLLO IN ETÀ PEDIATRICA

a cura di *Giovanni Cristalli*



S.I.O.P.

Società Italiana di Otorinolaringoiatria Pediatrica



S.I.O.P.

Società Italiana di Otorinolaringologia Pediatrica

SOCIETÀ ITALIANA DI OTORINOLARINGOIATRIA PEDIATRICA

Presidente: Stefano Di Girolamo

XXVIII CONGRESSO NAZIONALE

Roma, 15-18 Aprile 2026

RELAZIONE UFFICIALE

LE NEOPLASIE TESTA E COLLO IN ETÀ PEDIATRICA

a cura di
Giovanni Cristalli

Progetto grafico e stampa:
Grafica Flaminia
www.graficaflaminia.it



Relazione Ufficiale Siop 2026

Introduzione

La patologia neoplastica rappresenta, nella percezione comune, una condizione prevalentemente associata all'età adulta e avanzata, spesso correlata all'esposizione prolungata a fattori mutageni di natura professionale o voluttuaria, oppure a processi infettivi capaci di attivare complessi meccanismi oncogenetici. L'osservazione dei tumori dell'età pediatrica e adolescenziale impone, tuttavia, una prospettiva profondamente diversa, nella quale aspetti deontologici, strategie terapeutiche, esiti funzionali ed estetici e comorbidità associate delineano uno scenario clinico e umano peculiare, sostanzialmente distinto da quello dell'adulto.

In tale contesto, la patologia neoplastica pediatrica richiede un approccio centrato sul paziente prima ancora che sulla malattia. Tale impostazione non risponde esclusivamente a principi etici, ma riflette le specificità biologiche dell'organismo in crescita: le caratteristiche genetiche, i meccanismi di riparazione delle mutazioni del DNA e dell'RNA e la differente tollerabilità ai trattamenti farmacologici e radioterapici rappresentano elementi determinanti nella definizione dei percorsi diagnostici e terapeutici.

Il completamento del sequenziamento del genoma umano, a partire dai primi anni Duemila, ha segnato un passaggio cruciale nella comprensione della patologia eteroformativa, sia benigna sia maligna. Si è progressivamente assistito al superamento di un modello fondato prevalentemente sulla classificazione anatomica e morfologica, a favore di un approccio centrato sull'identificazione delle alterazioni molecolari, aprendo la strada a una medicina di precisione capace di integrare in modo sempre più efficace diagnosi e terapia.

Parallelamente, lo sviluppo di terapie mirate e di farmaci a bersaglio molecolare, in grado di agire selettivamente sulle cellule neoplastiche preservando i tessuti sani, ha profondamente modificato anche il ruolo della chirurgia. Quest'ultima, storicamente orientata alla radicalità dell'escissione — spesso gravata da rilevanti conseguenze funzionali ed estetiche — si inserisce oggi in strategie terapeutiche integrate, affiancandosi ai trattamenti medici e allo sviluppo di tecniche mini-invasive e conservative, con l'obiettivo di coniugare efficacia oncologica e qualità di vita.

L'applicazione clinica della genomica ha inoltre reso possibile, in condizioni selezionate, un intervento chirurgico preventivo prima della comparsa della malattia. Il carcinoma midollare della tiroide rappresenta un esempio emblematico: l'identificazione di specifiche mutazioni genetiche familiari consente di indicare una tiroidectomia profilattica che, nelle varianti a più elevato rischio, può essere eseguita entro il primo anno di vita, con risultati terapeutici di particolare rilievo. La crescente disponibilità di tecnologie avanzate ha favorito lo sviluppo di modelli orientati all'ottimizzazione del rapporto costi-benefici nell'ambito della patologia neoplastica; tale approccio appare oggi

estendibile a numerose altre condizioni morbose dell'età pediatrica.

Alla luce di queste considerazioni, l'approccio multidisciplinare si configura come elemento imprescindibile. La presente Relazione Ufficiale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria Pediatrica nasce con l'obiettivo di sottolinearne la centralità, evidenziando come la diagnostica — strumentale e di laboratorio — debba integrarsi con le esigenze dell'oncologo medico e del chirurgo all'interno di un percorso assistenziale che comprende la gestione clinica, il supporto psicologico e l'accompagnamento delle famiglie dei piccoli pazienti. La struttura volutamente articolata ed eterogenea del testo riflette la complessità della materia e intende offrire al lettore un quadro ampio e poliedrico, dal quale trarre spunti di riflessione e indicazioni aggiornate, concretamente trasferibili nella pratica clinica quotidiana.

Si desidera esprimere un sentito ringraziamento a tutti gli autori che, con il loro contributo scientifico e umano, hanno reso possibile la realizzazione di quest'opera.

Buona lettura,

Giovanni Cristalli

Elenco degli autori (ordine alfabetico)

- Claudia Beccaria, *UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Antonella Bua, *UOC Neurochirurgia, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*
- Luca Buzzonetti, *UOC Oculistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Cinzia Calabrese, *UOC Otorinolaringoiatria e Centro di Riferimento Regionale Impianti Cocleari, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon, Napoli*
- Andrea Carai, *UOC Neurochirurgia, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*
- Giuseppe Cardillo, *UOC Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma*
- Giulia Cassanelli, *UOC Radiologia Diagnostica e Interventistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Paolo Castelnuovo, *UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese*
- Silvia Chiesa, *Dipartimento Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” – IRCCS, Roma*
- Giovanna Stefania Colafati, *UOS Di Neuroradiologia Oncologica e Diagnostica Avanzata, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*
- Giovanni Cristalli, *UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Lodovica Cristofani-Mencacci, *S.D. Chirurgia del Basicranio e Rino-Orbitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*
- Alessandro Crocoli, *UOS Chirurgia Oncologica e UOC Chirurgia Generale Pediatrica e d'urgenza, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Iacopo Dallan, *S.D. Chirurgia del Basicranio e Rino-Orbitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*
- Maria Antonietta De Ioris, *Area Oncoematologia Pediatrica, Terapia Cellulare, Genica e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*
- Giada Del Baldo, *Area Clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Ematopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*
- Antonio Della Volpe, *UOC Otorinolaringoiatria e Centro di Riferimento Regionale Impianti Cocleari, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon, Napoli*
- Maria Debora De Pasquale, *Area Clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Ematopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

- Andrea Diociaiuti, *UOS Centro delle Dermatosi Croniche Complesse e Genodermatosi, UOC Dermatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma*
- Francesco Ferrante, *UOC Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma*
- Bruno Fionda, *Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" – IRCCS, Roma*
- Roberta Forestiero, *Area Clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Ematopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*
- Jacopo Galli, *Dipartimento di Neuroscienze, Organi di Senso e Torace - UOC di Otorinolaringoiatria, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" - IRCCS – Roma*
- Maria Antonietta Gambacorta, *Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" – IRCCS, Roma*
- Maria Carmen Garganese, *UOC Medicina Nucleare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Matteo Giordano, *Roma*
- Emanuele Giraldi, *Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza Università di Roma, Roma*
- Flavio Andrea Govoni, *UOC Chirurgia Maxillo-Facciale A.O. San Camillo-Forlanini – Roma*
- Chiara Grimaldi, *UOS Chirurgia Oncologica e UOC Chirurgia Generale Pediatrica e d'urgenza, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Armando Grossi, *UOS Patologia Endocrina delle malattie croniche e post-tumoral, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Francesca Grussu, *UOC Chirurgia Plastica e Maxillo-Facciale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*
- Mariapaola Guidi, *UOC Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria – IRCCS Meyer, Firenze*
- Carlo Lai, *Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza Università di Roma, Roma*
- Chiara Lagravinese, *UOC di Otorinolaringoiatria Università Campus Biomedico, Roma*
- Franco Locatelli, *Area Oncoematologia Pediatrica, Terapia Cellulare, Genica e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
- Luigi Malafronte, *UOC Otorinolaringoiatria e Centro di Riferimento Regionale Impianti Cocleari, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon, Napoli*

- Silvia Mariani, *Dipartimento Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" – IRCCS, Roma*
- Cristina Martucci, *UOC Chirurgia Generale Pediatrica e d'urgenza, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Angela Mastronuzzi, *Area Clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Ematopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore*
- Giulia Mari, *Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Milano; UO Otorinolaringoiatria, IRCCS Humanitas Research Hospital, Milano*
- Giacomina Megaro, *Area Clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Ematopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*
- Elisa Meldolesi, *Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" – IRCCS, Roma*
- Enrico Melis, *UOC Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma*
- Giuseppe Mercante, *Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Milano; UO Otorinolaringoiatria, IRCCS Humanitas Research Hospital, Milano; Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna*
- Duino Meucci, *UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Emilia Migliano, *Chirurgia Plastica ad Indirizzo Dermatologico e Rigenerativo I.R.C.C.S. San Gallicano – I.F.O. - Roma*
- Gian Luigi Natali, *UOC Radiologia Diagnostica e Interventistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Valerio Pardi, *UOC Chirurgia Generale Pediatrica e d'urgenza, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Raul Pellini, *UOC Otorinolaringoiatria, IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Roma*
- Giorgio Persano, *UOS Chirurgia Oncologica e UOC Chirurgia Generale Pediatrica e d'urgenza, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Gerardo Petruzzi, *UOC Otorinolaringoiatria, IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Roma*
- Sara Ricciardi, *UOC Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma*
- Mario Rigante, *Dipartimento di Neuroscienze, Organi di Senso e Torace - UOC di Otorinolaringoiatria, Ospedale Isola Tiberina – Gemelli Isola – Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" - IRCCS – Roma*
- Rocco Roma, *UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Antonino Romanzo, *UOC Oculistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*

- Paolo Ruscito, *UOC Otorinolaringoiatria ASL Roma 1, Roma*
- Michele Salata, *UOC Centro Cure Palliative Pediatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Mariaconsiglia Santantonio, *Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
- Sara Santarsiero, *UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Chiara Sogaro, *Area Oncoematologia Pediatrica, Terapia Cellulare, Genica e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*
- Giorgio Spuntarelli, *UOC Chirurgia Plastica e Maxillo-Facciale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*
- Luca Tagliaferri, *Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” – IRCCS, Roma*
- Francesco Tauro, *UOC Otorinolaringoiatria ASL Roma 1, Roma*
- Valentina Terenzi, *UOSD Chirurgia Maxillo-Facciale, Policlinico Tor Vergata, Roma*
- Miriam Torsello, *UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Franco Trabalzini, *UOC Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria – IRCCS Meyer, Firenze*
- Lucrezia Trozzi, *UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Marilena Trozzi, *UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Graziamaria Ubertini, *U.O. Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Urbano Urbani, *UOC Chirurgia Plastica e Maxillo-Facciale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*
- Valentino Valentini, *UOC Chirurgia Maxillo-Facciale, Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma*
- Luciana Vinti, *UOC Oncoematologia, Trapianto emopoietico e Terapie cellulari e trial, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*
- Alfonso Maria Varricchio, *UOC Otorinolaringoiatria e Centro di Riferimento Regionale Impianti Cocleari, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon, Napoli*
- Giorgio Veneziani, *Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza Università di Roma, Roma*
- Mario Zama, *UOC Chirurgia Plastica e Maxillo-Facciale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

Indice dei Capitoli

Capitolo 1. Epidemiologia e fattori di rischio (<i>Sara Santarsiero, Chiara Lagravinese</i>)	3
Inquadramento epidemiologico	3
Fattori di rischio	10
Conclusioni	12
Bibliografia	13
 Capitolo 2. Principali gruppi di studio nazionali ed internazionali per la produzione di linee guida sulla gestione delle neoplasie testa-collo in età pediatrica	
(<i>Lucrezia Trozzi, Claudia Beccaria</i>)	17
Iniziative Nazionali, Europee ed Internazionali	17
EXPeRT: the European Cooperative Study	20
Indicazioni principali e differenze tra raccomandazioni italiane, europee ed extra-europee	23
Sommario	25
Conclusioni	26
Bibliografia	28
 Capitolo 3. Carcinoma del rinofaringe (<i>Iacopo Dallan, Ludovica Cristofani-Mencacci, Paolo Castelnuevo</i>)	31
Presentazione clinica	31
Istologia e stadiazione	32
Trattamento dei tumori maligni del rinofaringe: strategie multimodali, chirurgia di salvataggio e terapia con particelle pesanti	35
Chemioterapia	35
Radioterapia	36
Immunoterapia	36
Chirurgia	36
Follow-up e gestione della tossicità	39
Conclusioni	40
Bibliografia	41
 Capitolo 4. Neuroblastoma (<i>Maria Antonietta De Ioris, Chiara Sogaro, Franco Locatelli</i>)	47
Introduzione	47
Epidemiologia del neuroblastoma	47
Eziologia e fattori di rischio	47

Presentazione clinica	48
Neuroblastoma della regione testa collo	48
Diagnosi	49
Laboratorio	49
Diagnostica per immagini	50
Diagnostica molecolare	52
Caratterizzazione istologica	52
Terapia	58
Strategia terapeutica	58
Neuroblastoma ad alto rischio	58
Chemioterapia di induzione	58
Terapia di consolidamento	58
Chirurgia	59
Radioterapia	59
Terapia di mantenimento	60
Neuroblastoma a rischio basso e intermedio	60
Neuroblastoma a rischio basso	61
Neuroblastoma a rischio intermedio	61
Prognosi	61
Bibliografia	63

Capitolo 5. Tumori a cellule germinali della testa e del collo

<i>(Maria Debora De Pasquale, Angela Mastronuzzi)</i>	67
Introduzione	67
Epidemiologia	67
Eziopatogenesi	68
Anatomia Patologica	68
Quadro Clinico	69
Diagnostica	71
Trattamento	72
Prognosi	73
Conclusioni	74
Bibliografia	75

Capitolo 6. Tumori odontogeni *(Mario Zama, Urbano Urbani,*

<i>Giorgio Spuntarelli)</i>	79
Introduzione	79
Tumore Adenomatoido Odontogeno (AOT)	81
Ameloblastoma Unicistico (UA)	82
Odontoma	83
Primordial Odontogenic Tumour (POT)	84
Ameloblastic Fibroma (AF)	84

Odontogenic Fibroma (OF)	85
Odontogenic Myxoma (OM)	86
Odontogenic Sarcomas (OS)	87
Bibliografia	89
Capitolo 7. Tumori della lingua (<i>Giuseppe Mercante, Giulia Mari</i>)	93
Introduzione	93
Work-up diagnostico	93
Tumori benigni	98
Tumori maligni	106
Bibliografia	110
Capitolo 8. Tumori delle ghiandole salivari	
(<i>Giovanni Cristalli, Rocco Roma</i>)	117
Introduzione	117
Epidemiologia e Classificazione	117
Diagnosi e Work-Up	119
Principali istotipi	120
Trattamento	120
Follow-up e sorveglianza	121
Prognosi e Outcome	121
Considerazioni pediatriche specifiche	122
Conclusioni	122
Bibliografia	124
Capitolo 9. Tumori laringei in età pediatrica	
(<i>Miriam Torsello, Marilena Trozzi, Duino Meucci</i>)	127
Introduzione	127
Tumori Benigni	128
Tumori Maligni	139
Bibliografia	142
Capitolo 10. Carcinomi della tiroide	145
10.1 Carcinomi differenziati della tiroide (<i>Sara Santarsiero,</i>	
<i>Armando Grossi, Maria Debora De Pasquale</i>)	147
Introduzione	147
Epidemiologia	147
Fisiopatologia	148
Presentazione clinica	150
Istopatologia e Biologia Molecolare	151
Algoritmo diagnostico	154

Principi di Trattamento	155
Bibliografia	159

10.2. Carcinoma midollare della tiroide (<i>Sara Santarsiero, Graziamaria Ubertini</i>)	166
Introduzione	166
Eziopatogenesi e stratificazione del rischio	166
Presentazione clinica	167
Istopatologia	168
Iter diagnostico	169
Principi di trattamento	170
Bibliografia	173

Capitolo 11. Tumori mediastinici in età pediatrica (<i>Alessandro Crocoli, Chiara Grimaldi, Giorgio Persano, Valerio Pardi, Cristina Martucci</i>)	177
Introduzione	177
Anatomia ed embriologia del mediastino pediatrico	177
Epidemiologia ed eziopatogenesi	178
Classificazione anatomopatologica	178
Presentazione clinica	179
Diagnostica per immagini	179
Work-up diagnostico e marcatori biologici	180
Linfomi mediastinici pediatrici	180
Tumori neuroblastici	181
Tumori a cellule germinali mediastinici	182
Tumori rari	183
Aspetti anestesiologici e chirurgici	184
Complicanze e urgenze	185
Follow-up e complicanze tardive	187
Prognosi e outcome	188
Prospettive future	189
Conclusioni	190
Bibliografia	191

Capitolo 12. Timoma e carcinoma timico in età pediatrica (<i>Enrico Melis, Sara Ricciardi, Francesco Ferrante, Giuseppe Cardillo</i>)	195
Anatomia	195
Fisiopatologia	196
Patologie del timo	197
Epidemiologia	200
Diagnosi	201

Stadiazione	201
Trattamento dei tumori del timo	203
Tecniche chirurgiche	204
Bibliografia	207

Capitolo 13. Tumori oculo-orbitari (*Luca Buzzonetti,*

<i>Antonino Romanzo</i>)	211
Classificazione	211
Tumori dermoidi orbitari	211
Emangiomi	212
Linfangioma	212
Glioma del nervo ottico	213
Cisti orbitarie/microftalmia/anoftalmia	215
Tumori maligni dell'orbita e del bulbo oculare	217
Retinoblastoma	220
Bibliografia	225

Capitolo 14. Neoplasie associate a quadri sindromici (*Cinzia Calabrese,*

<i>Alfonso Maria Varricchio, Luigi Malafronte,</i> <i>Antonio Della Volpe</i>)	229
Introduzione	229
Epidemiologia e basi genetiche	229
Principali sindromi di predisposizione neoplastica	230
Diagnosi e approccio multidisciplinare	236
Sorveglianza e follow-up	237
Gestione terapeutica integrata	239
Aspetti psicologici ed etici	240
Prospettive future e ricerca	240
Conclusioni	241
Bibliografia	242

Capitolo 15. Tumori rari del sistema nervoso periferico

<i>(Franco Trabalzini, Mariapaola Guidi)</i>	247
Introduzione	247
Classificazione e incidenza	247
Inquadramento nosologico ed epidemiologico	247
Presentazione clinica nel distretto testa-collo	248
Diagnostica strumentale	249
Trattamento	249
Follow-up e complicanze	250
Conclusioni	250
Bibliografia	251

Capitolo 16. Tumori cerebrali (<i>Antonella Bua, Giada Del Baldo, Giovanna Stefania Colafati, Angela Mastronuzzi, Andrea Carai</i>)	255
Introduzione	255
Fattori di rischio e sindromi predisponenti	256
Classificazione WHO 2021	257
Diagnosi	258
Principi di trattamento chirurgico	259
Principi di trattamento medico	264
Medulloblastoma	266
Tumori gliali	269
Gliomi di basso grado (LGG)	269
Gliomi di alto grado (HGG)	272
Ependimomi	274
Tumori rari	276
Follow-up	277
Bibliografia	282
 Capitolo 17. Tumori Vascolari	285
 17.1. Percorsi diagnostici (<i>Andrea Diociaiuti</i>)	287
Introduzione	287
Emangioma infantile	287
Bibliografia	291
Emangioma congenito	293
Bibliografia	296
Tufted Angioma	297
Bibliografia	298
Emangioendotelioma Kaposiforme	299
Bibliografia	300
 17.2. Angiofibroma (<i>Mario Rigante, Giovanni Cristalli, Jacopo Galli</i>)	301
Abstract	301
Introduzione	301
Epidemiologia e Demografia	302
Eziopatogenesi	302
Aspetti anatomici	303
Presentazione clinica	304
Approccio diagnostico	305
Sistemi di classificazione e stadiazione	307
Strategie di trattamento	310

Prognosi e follow-up	314
Considerazioni speciali	317
Conclusioni	319
Bibliografia	320

17.3. Radiologia interventistica nel trattamento delle Neoplasie Vascolari della testa e del collo in età Pediatrica

<i>(Giulia Cassanelli, Gian Luigi Natali)</i>	323
Principali tecniche di radiologia interventistica	323
Malformazioni linfatiche	325
Malformazioni venose	327
Malformazioni arterovenose	327
Angiofibroma nasofaringeo giovanile	329
Bibliografia	333

Capitolo 18. Tumori cutanei e del sottocutaneo *(Emilia Migliano,*

<i>Flavio Andrea Govoni)</i>	337
Premessa epidemiologica	337
Tumori benigni	337
Tumori maligni	341
Melanoma	344
Carcinoma cutaneo (BCC e SCC)	354
Altri tumori rari della cute e del tessuto sottocutaneo	360
Tabelle	361
Bibliografia	366

Capitolo 19. Tumori rari dell'osso *(Valentino Valentini, Valentina Terenzi)* 373

Tumori benigni di origine mesenchimale	373
Tumori maligni di origine mesenchimale	378
Lesioni benigne di natura fibro-ossea	383
Bibliografia	389

Capitolo 20. Principi di chirurgia ricostruttiva *(Mario Zama,*

<i>Francesca Grussu)</i>	393
Introduzione	393
Tecniche ricostruttive di base	393
Algoritmi decisionali in chirurgia plastica pediatrica testa-collo	395
Linee guida e consensus internazionali	396
Conclusioni	396
Bibliografia	397

Capitolo 21. Le malattie linfoproliferative (<i>Luciana Vinti</i>)	401
Introduzione	401
Epidemiologia	401
Eziopatogenesi	402
Anatomia patologica	403
Quadro clinico	405
Diagnostica	407
Trattamento	408
Prognosi	409
Conclusioni	410
Bibliografia	411

Capitolo 22. Tumori secondari a trattamenti immunosoppressivi, radioterapici e chemioterapici (<i>Angela Mastronuzzi, Giacomina Megaro, Roberta Forestiero</i>)	415
Introduzione	415
Epidemiologia	416
Eziopatogenesi	418
Tipologie di tumori	420
Quadro clinico	422
Diagnostica	424
Terapia	426
Follow-up	428
Conclusioni	430
Bibliografia	432

Capitolo 23. La chirurgia robotica transorale nei tumori pediatrici della testa e del collo (<i>Paolo Ruscito, Francesco Tauro, Gerardo Petruzzi, Raul Pellini</i>)	437
Razionale per l'applicazione della TORS nei pazienti pediatrici	437
Stato normativo attuale per l'uso pediatrico	437
Indicazioni cliniche e selezione del paziente nella TORS pediatrica ...	438
Idoneità del paziente e considerazioni anatomiche	439
Esiti chirurgici e profilo di sicurezza	440
Efficacia oncologica	440
Confronto con gli approcci chirurgici tradizionali	441
Conclusioni	442
Casistica personale	443
Bibliografia	446

Capitolo 24. L'intelligenza artificiale nella diagnosi, trattamento e valutazione degli esiti (<i>Mariaconsiglia Santantonio</i>)	449
Introduzione	449
Machine learning, deep learning e reti neurali	449
L'era dei dati e la nuova sfida pediatrica	453
Applicazioni in otorinolaringoiatria pediatrica	454
Diagnosi assistita da AI: dalla radiomica alla patologia digitale	458
AI e decision making terapeutico: personalizzazione	461
Valutazione degli esiti e follow-up: AI come memoria clinica	462
Strumenti per iniziare ed esercitarsi in autonomia	463
Il valore insostituibile del giudizio clinico	466
Sfide attuali e prospettive future	466
Bibliografia	468

Capitolo 25. Radioterapia e terapia radiometabolica (<i>Maria Antonietta Gambacorta, Maria Carmen Garganese, Luca Tagliaferri, Silvia Chiesa, Elisa Meldolesi, Bruno Fionda, Silvia Mariani</i>)	473
Carcinoma del rinofaringe	474
Tumori della lingua	474
Tumori delle ghiandole salivari	475
Tumori laringei	476
Tumori odontogeni	477
Tumori dell'orbita	477
Neuroblastomi	478
Tumori primitivi del Sistema Nervoso Centrale	479
Tumori a cellule germinali (germ cell tumors, GCTs)	482
La radioterapia interventistica	483
La terapia radiometabolica	484
Bibliografia	489

Capitolo 26. Le cure palliative Pediatriche (<i>Michele Salata</i>)	497
Bibliografia	502

Capitolo 27. Aspetti psicologici e rapporto paziente-famiglia (<i>Emanuele Giraldi, Matteo Giordano, Giorgio Veneziani, Carlo Lai</i>)	507
Introduzione	507
Reazioni alla malattia nel paziente e nella famiglia	507
La comunicazione con il paziente e la famiglia	512
Interventi psicologici in pediatria oncologica	517
Survivors e implicazioni psicosociali a lungo termine	523

Fase di malattia avanzata e fine vita	527
Bibliografia	531

CAPITOLO 1

Epidemiologia e Fattori di Rischio

Epidemiologia e fattori di rischio (<i>Sara Santarsiero, Chiara Lagravinese</i>)	3
Inquadramento epidemiologico	3
Fattori di rischio	10
Conclusioni	12
Bibliografia	13

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Sara Santarsiero¹, Chiara Lagravinese²

¹ U.O.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

² U.O.C. Otorinolaringoiatria Università Campus Biomedico, Roma

INQUADRAMENTO EPIDEMIOLOGICO

Le neoplasie testa-collo in età pediatrica costituiscono circa il 4-5% di tutte le neoplasie ed includono un gruppo eterogeneo di patologie benigne e maligne che possono essere congenite o manifestarsi durante lo sviluppo del bambino¹. A differenza degli adulti, i tumori pediatrici spesso presentano istologie e comportamenti biologici differenti, legati alla crescita e allo sviluppo dell'organismo. La loro incidenza e la prevalenza dei sottotipi istologici variano significativamente in base alla fascia d'età.

Le neoplasie del distretto testa-collo in ambito pediatrico rappresentano una sfida clinica significativa per rarità, complessità diagnostica e implicazioni a lungo termine. Sebbene l'attenzione sia spesso sui tumori maligni, la maggior parte delle tumefazioni pediatriche nel distretto è benigna ed include principalmente:

- Cisti o masse congenite (cisti del dotto tireoglossa, cisti degli archi branchiali, gliomi/cisti dermoidi nasali, teratomi);
- Cisti o masse acquisite (cisti dermoidi, pilomatrixomi, neuromi, linfadeniti infettive o autoimmuni, cisti o tumori benigni della tiroide e delle ghiandole salivari);
- Neoplasie o malformazioni vascolari congenite o acquisite (emangiomi, linfangiomi, malformazioni artero-venose, angiofibroma naso-faringeo giovanile).

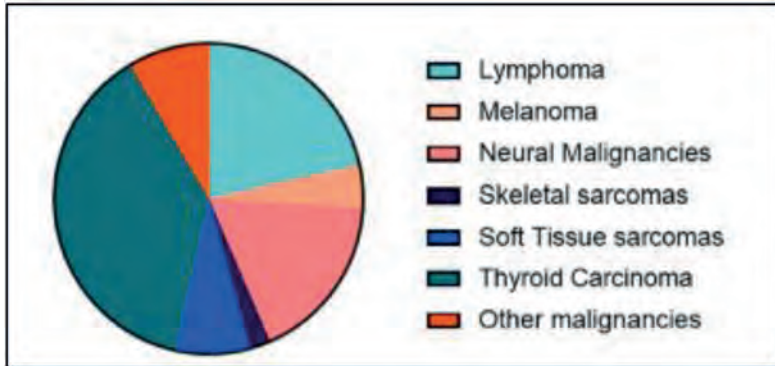
I carcinomi del distretto testa-collo (*head and neck cancer*, HNC) rappresentano il 12-15% delle neoplasie maligne in età pediatrica. Negli ultimi decenni è stato registrato un aumento del tasso di incidenza di HNC nella popolazione con età inferiore ai 15 anni: da 1.1 (95% CI, 0.9-1.2) nel triennio 1973-1975, a 1.6 (95% CI, 1.4-1.8) nel triennio 2007-2009, con un incremento in termini percentuali del 45%. Tuttavia, l'andamento dell'incidenza di HNC sembra correlarsi proporzionalmente all'incremento globale dell'incidenza di cancro nella popolazione pediatrica².

Il termine HNC include un gruppo istologicamente eterogeneo di tumori maligni che possono insorgere in diverse sedi anatomiche della testa e del collo e che includono: carcinomi squamo-cellulari, adenocarcinomi, linfomi, rabdomiosarcoma e altri sarcomi, tumori neurali (principalmente neuroblastoma e retinoblastoma), carcinoma naso-faringeo, carcinoma tiroideo e carcinoma delle ghiandole salivari. La **Tabella I** e la **Figura 1** riassumono i principali istotipi di HNC^{2, 3}.

Tabella I. Principali diagnosi istologiche dei tumori testa-collo in età pediatrica²

Neoplasia / Diagnosi	Totale (N.)	%	Maschi (N.)	Femmine (N.)
Carcinoma a cellule acinari	133	1,3	45	88
Adenocarcinoma	65	0,6	24	41
Carcinoma adenoido-cistico	38	0,4	12	26
Neoplasie a cellule germinali	70	0,7	35	35
Linfoma	2432	23,8	1527	905
Hodgkin	1407	13,8	804	603
Non-Hodgkin	1025	10	723	302
Istiocitosi	65	0,6	36	29
Melanoma	526	5,1	280	246
Carcinoma mucoepidermoide	271	2,7	119	152
Tumori neurali	1963	19,2	986	977
Neuroblastoma	115	1,1	49	66
Retinoblastoma	1533	15	794	739
Schwannoma	173	1,7	75	98
Altre malignità neurali	142	1,4	68	74
Sarcomi scheletrici	244	2,3	139	105
Osteosarcoma	98	1	58	40
Malignità della cartilagine	45	0,4	28	17
Sarcoma di Ewing	76	0,7	41	35
Altri sarcomi scheletrici	25	0,2	12	13
Sarcomi dei tessuti molli	1029	10,1	533	496
Rabdomiosarcoma	745	7,3	387	358
Non-rabdomiosarcoma	284	2,8	146	138
Carcinoma a cellule squamose	138	1,4	90	48
Tumore della tiroide	2767	27,1	542	2225
Carcinoma follicolare	251	2,5	43	208
Carcinoma papillare	2384	23,3	444	1940
Carcinoma midollare	132	1,3	55	77
Altri tumori	473	4,6	249	224

Figura 1. Il grafico rappresenta i principali tipi di tumore testa-collo in età pediatrica. In questa casistica la sede di HNC più comune è la ghiandola tiroide (modificata da Lopez J, 2024)³.



L'incidenza di HNC nella popolazione generale è globalmente bassa, ma alcune forme presentano caratteristiche epidemiologiche ben definite, che possono essere così riassunte³⁻⁵:

- **Carcinoma della tiroide:** è la neoplasia solida più frequente nel distretto testa-collo in età pediatrica, a causa dell'alta incidenza tra gli adolescenti. L'istotipo papillare (*papillary thyroid cancer*, PTC) è dominante (90% dei casi) e rappresenta il 6% di tutti i carcinomi (10% di HNC) e la prima causa di carcinoma del sistema endocrino in età pediatrica. Si presenta spesso con metastasi linfonodali cervicali all'esordio. Il PTC ha un picco di incidenza tra i 15 e 19 anni. La preponderanza femminile è meno evidente nel bambino, mentre arriva a 5:1 in adolescenza.
- **Retinoblastoma:** rappresenta il tumore intraoculare più frequente in età pediatrica, con un'incidenza di 1/18.000 ed insorge quasi esclusivamente nei primi 4-5 anni di vita. Nel 60% dei casi coinvolge un solo globo oculare (picco d'incidenza: 2-3 anni), mentre nel 40% dei casi è bilaterale (picco d'incidenza: 1 anno). Tutte le forme bilaterali sono ereditarie (mutazione del gene Rb1), mentre nelle forme monolaterali soltanto il 10% dei casi è ereditario.
- **Neuroblastoma:** è il tumore solido extracranico più frequente dell'età pediatrica, rappresentando il 7–8% di tutte le neoplasie infantili e il 28% di quelle diagnosticate nella prima infanzia. Si osserva una lieve predominanza maschile (rapporto M:F di circa 2:1). Sebbene la sede principale sia addominale (75%), circa il 7% dei casi origina primitivamente nella regione testa-collo. La localizzazione metastatica in questo distretto è però tre volte più comune di quella primitiva.
- **Rabdomiosarcoma (RMS):** è il sarcoma dei tessuti molli più rappresentato in età pediatrica, tra il 5 e il 10% dei tumori maligni testa-collo. Il 30% dei RMS insorge nel distretto testa-collo, con due picchi di incidenza: 2-6 anni e 10-18 anni. Sebbene la localizzazione orbitaria sia la più frequente, coinvolge spesso altre sedi come il naso-faringe e l'orecchio medio.
- **Carcinoma del rinofaringe (NPC):** mostra una marcata variabilità etnica e geografica, con tassi elevati nel Sud-Est asiatico (Cina meridionale), Nord Africa e tra le popolazioni Inuit, mentre rimane raro in Europa e Nord America, dove

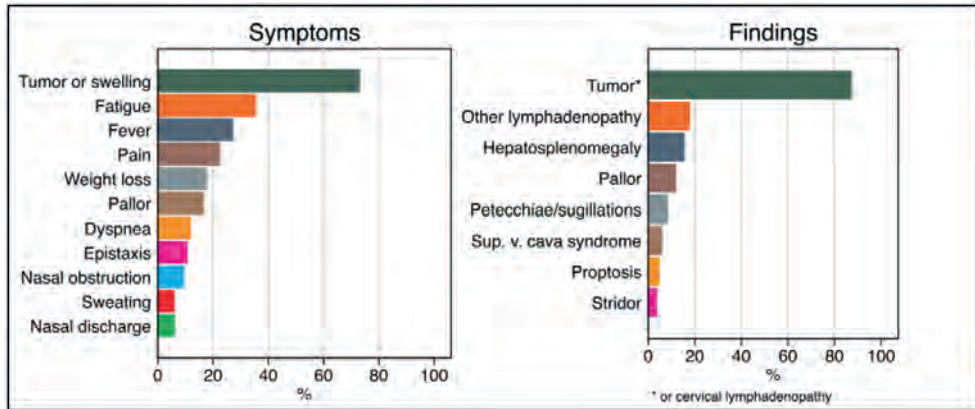
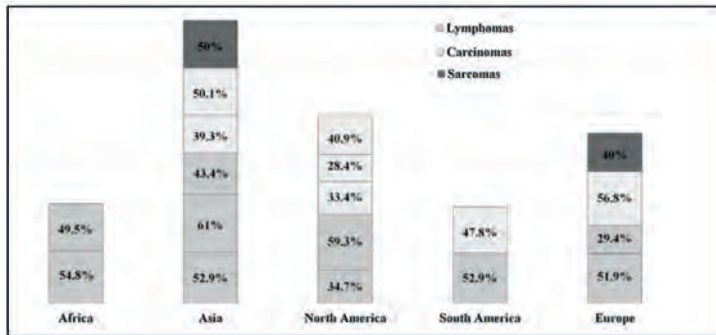
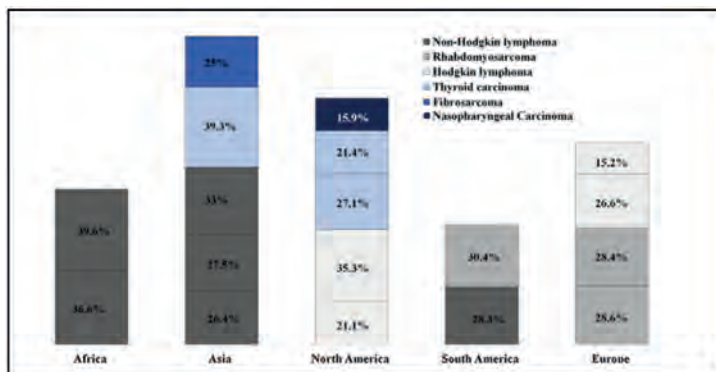
rappresenta meno dell'1% di tutti i tumori pediatrici e delle neoplasie maligne infantili. Presenta un picco di incidenza tipicamente in età adolescenziale, tra i 10 e i 14 anni.

- **Neoplasie vascolari:** l'emangioma infantile è il tumore vascolare più comune, con una prevalenza del 4,5% tra i neonati. Al contrario, l'angiofibroma naso-faringeo giovanile (JNA) è un tumore estremamente raro (< 0,5% dei tumori testa-collo), benigno ma localmente aggressivo, che colpisce esclusivamente i maschi adolescenti.
- **Tumori delle ghiandole salivari:** la sede più comune è la ghiandola parotide, seguita dalla sottomandibolare, mentre le ghiandole salivari minori sono molto raramente colpite. L'adenoma pleomorfo della ghiandola parotide è il tumore maggiormente riscontrato in età pediatrica. Nonostante la loro rarità (< 5% dei casi pediatrici), il tasso di malignità dei tumori salivari nei bambini è significativamente più alto rispetto agli adulti (circa il 22% in alcune serie di studi).
- **Neoplasie della lingua:** sono prevalentemente benigne (97%). Tuttavia, quando maligne, il rhabdomyosarcoma (RMS) è l'istotipo più frequente 9, mentre il carcinoma squamocellulare è eccezionalmente raro (<1%).
- **Tumori laringei:** le forme benigne sono predominanti, in particolare la Papillomatosi Respiratoria Ricorrente (RRP), con un'incidenza di circa 0,2 per 100.000 bambini. Le forme maligne, come il rhabdomyosarcoma laringeo (meno del 3% dei casi testa-collo) o il carcinoma squamoso, sono estremamente rare.
- **Tumori cutanei:** oltre un terzo delle lesioni cutanee pediatriche (circa il 33%) interessa la regione testa-collo. All'interno di questo distretto, la testa e lo scalpo sono i siti di insorgenza principali (32,96%). I tumori cutanei maligni sono estremamente rari, rappresentando solo l'1,03% delle biopsie cutanee eseguite in pazienti sotto i 16 anni. La fascia di età più colpita è quella compresa tra i 12 e i 16 anni.

Dal punto di vista clinico, il sintomo prevalente all'esordio di HNC è l'evidenza di una tumefazione nel distretto testa collo (87% dei casi), mentre sintomi sistemici quali linfadenopatie diffuse (o comunque extra-cervicali), epatosplenomegalia, astenia, febbre, perdita di peso, sudorazione, epistassi, pallore o petecchie si osservano frequentemente nel 25-46% dei pazienti con leucemia¹⁻². La localizzazione della massa dipende dalla sede di origine del tumore, che nella maggior parte dei casi origina in sede cervicale. Sintomi associati come ostruzione nasale, dispnea, deficit dei nervi periferici o altri sintomi possono insorgere variabilmente, per effetto dell'espansione della massa, in base alla regione anatomica coinvolta.

La **Figura 2** riassume le principali manifestazioni cliniche di HNC.

Allo scopo di un inquadramento clinico-istopatologico, alcuni studi della letteratura scientifica internazionale hanno analizzato la prevalenza e la distribuzione dei diversi tipi di neoplasie maligne testa-collo e le loro localizzazioni anatomiche nelle regioni del mondo^{1,2,4-7} (vedi **Figure 3 e 4**).

Figura 2. Frequenza dei sintomi e segni di HNC (da Lilja-Fischer, J.K., 2019)¹.**Figura 3.** Principali istotipi di HNC pediatrico nei diversi continenti (da Arboleda RPA, 2020).**Figura 4.** Principali sotto-istotipi di HNC pediatrico nei diversi continenti (da Arboleda RPA, 2020).

In Europa la tumefazione maligna più frequente del distretto testa-collo è il linfoma – soprattutto il linfoma di Hodgkin, HL (160 [51.9%], 25 [29.4%])^{1,8}, seguito dai sarcomi

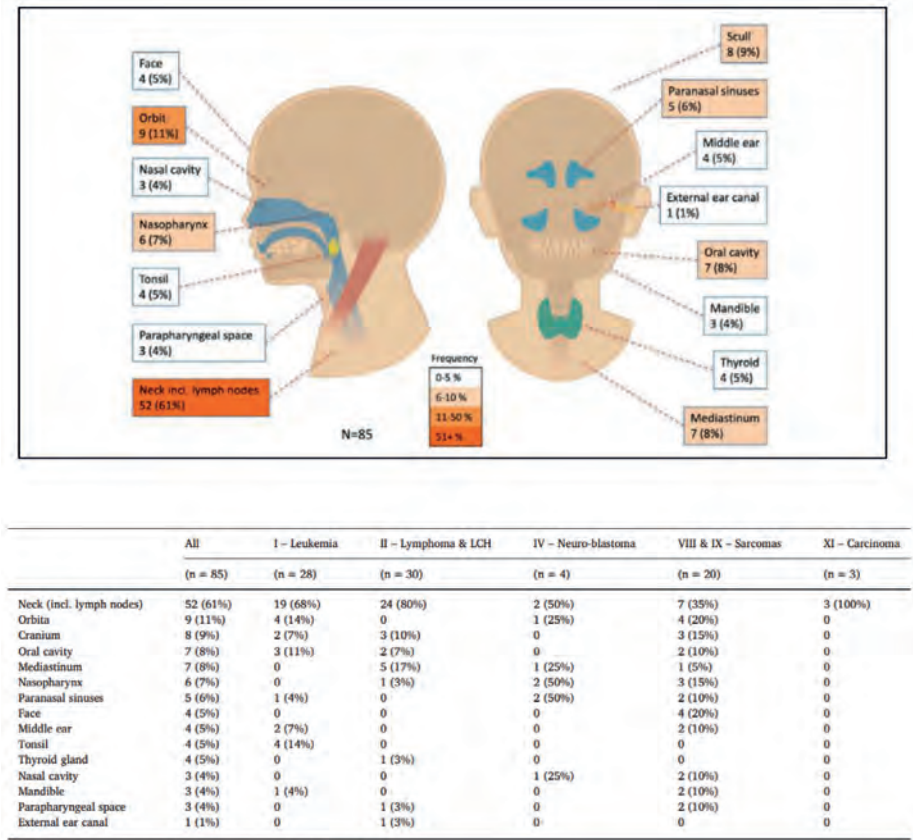
– in particolare i rabdomiosarcomi (148 [40%])⁹, e dai carcinomi (96 [56.8 %])¹⁰. Dal punto di vista topografico, le regioni anatomiche maggiormente coinvolte sono rappresentate dai linfonodi del collo e dalla ghiandola tiroide^{8,9}.

In America, che rappresenta il continente con il maggior numero di studi epidemiologici, i linfomi rappresentano il tipo di neoplasia maligna più frequente (866 [28.4 %], 3412 [33.4 %], 11 [47.8 %])^{2, 11, 12}, seguiti dai carcinomi (194 [52.9 %], 51 [34.7 %], 143 [59.3 %]) e dai tumori neurali^{4,13,14}. Le localizzazioni anatomiche più frequenti sono i linfonodi cervicali, la ghiandola tiroide e il rinofaringe. Pertanto, i sottotipi istologici più frequenti sono i HL e i carcinomi della tiroide, seguiti da linfomi non-Hodgkin (NHL), rabdomiosarcomi, carcinoma nasofaringeo, il neuroblastoma e il retinoblastoma.

In Africa e in Asia i linfomi sono i tumori maligni più frequenti, sebbene in alcuni studi asiatici i carcinomi siano al primo posto⁵⁻⁷. In entrambi i continenti, la localizzazione prevalente sono i linfonodi del collo. La topografia si distingue per una maggiore frequenza di coinvolgimento dei tessuti odontogenici e delle ossa del massiccio facciale in Africa, mentre della ghiandola tiroide e del rinofaringe in Asia^{5,7}. In particolare, in Africa è ben nota una percentuale elevata di linfomi, principalmente perché il linfoma di Burkitt, con la prevalente localizzazione orofacciale, è endemico in tutto il continente⁶. Nonostante le percentuali di incidenza globale di HNC riportate dagli studi non superino il 15%, alcune regioni anatomiche come i linfonodi cervicali, il rinofaringe e la ghiandola tiroide sono localizzazioni a rischio per lo sviluppo di linfomi, carcinoma nasofaringeo e carcinoma tiroideo, rispettivamente^{2,4,10,11}. La **Figura 5**, tratta dallo studio di Lilja-Fischer et al, 2019, riassume le principali localizzazioni anatomiche di HNC¹.

Si osservano importanti differenze di genere nell'ambito dei HNC. I maschi sono generalmente più colpiti dai HNC (circa il 60% dei casi)^{4, 5, 9}, sebbene l'incidenza sia marcatamente più alta nelle femmine rispetto ai maschi (rapporto maschi/femmine 0,8 nella fascia 0-14 anni; 0,3 nella fascia 15-19 anni) soprattutto per la maggiore frequenza dei carcinomi della tiroide nel genere femminile.

Figura 5. Distribuzione anatomica delle neoplasie testa-collo pediatriche (modificata da Lilja-Fischer et al, 2019)¹.



	All (n = 85)	I – Leukemia (n = 28)	II – Lymphoma & LCH (n = 30)	IV – Neuro-blastoma (n = 4)	VIII & IX – Sarcomas (n = 20)	XI – Carcinoma (n = 3)
Neck (incl. lymph nodes)	52 (61%)	19 (68%)	24 (80%)	2 (50%)	7 (35%)	3 (100%)
Orbit	9 (11%)	4 (14%)	0	1 (25%)	4 (20%)	0
Cranium	8 (9%)	2 (7%)	3 (10%)	0	3 (15%)	0
Oral cavity	7 (8%)	3 (11%)	2 (7%)	0	2 (10%)	0
Mediastinum	7 (8%)	0	5 (17%)	1 (25%)	1 (5%)	0
Nasopharynx	6 (7%)	0	1 (3%)	2 (50%)	3 (15%)	0
Paranasal sinuses	5 (6%)	1 (4%)	0	2 (50%)	2 (10%)	0
Face	4 (5%)	0	0	0	4 (20%)	0
Middle ear	4 (5%)	2 (7%)	0	0	2 (10%)	0
Tonsil	4 (5%)	4 (14%)	0	0	0	0
Thyroid gland	4 (5%)	0	1 (3%)	0	0	0
Nasal cavity	3 (4%)	0	0	1 (25%)	2 (10%)	0
Mandible	3 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (10%)	0
Parapharyngeal space	3 (4%)	0	1 (3%)	0	2 (10%)	0
External ear canal	1 (1%)	0	1 (3%)	0	0	0

Note: More than one anatomic region may be involved for each patient.

Per quanto riguarda l'età, generalmente l'insorgenza di HNC si osserva con maggiore frequenza tra i 10 e i 19 anni, ma il picco di incidenza tende a variare tra i due sessi: esso si colloca nella fascia di età 0-9 anni per il sesso maschile, mentre sale a 10-14 anni per il sesso femminile^{9, 10}, sempre per l'impatto dei carcinomi tiroidei nella statistica generale. L'età di esordio dei HNC presenta tipicamente una distribuzione bimodale, principalmente influenzata dalla incidenza di retinoblastoma (picco in età infantile) e di carcinoma della tiroide (picco in adolescenza)².

La differente distribuzione di alcuni tipi di tumori in certe fasce d'età impone di distinguere la popolazione pediatrica in 5 sottogruppi: età < 1 anno, 1-4 anni, 5-9 anni, 10-14 anni e 15-19 anni^{4, 9, 10}.

Nei primi anni di vita l'incidenza è sostenuta principalmente dai tumori embrionali. Nel primo anno di vita e nella fascia 1-4 anni l'incidenza dei tumori testa collo è rispettivamente di circa 27 casi e 10 casi per milione di abitanti all'anno e l'85% dei casi è rappresentato dai retinoblastomi. Nella fascia 5-9 anni si osserva il tasso di incidenza più basso (3 casi per milione di abitanti /anno) per il declino dell'incidenza dei tumori

embrionali e la pressoché nulla incidenza dei carcinomi. Nella fascia 10-14 anni inizia ad essere rilevante l'incidenza dei carcinomi (21 casi per milione di abitanti all'anno); il 90% dei casi è rappresentato dai carcinomi della tiroide. Negli adolescenti (15-19 anni) si osserva il più alto tasso di incidenza dell'intera fascia di età pediatrica (0-19 anni), ciò è principalmente dovuto all'elevata incidenza dei tumori della tiroide (27 casi per milione all'anno maschi e 96 casi per milione all'anno nelle femmine)^{13, 14}. La **Tabella II** riassume i principali dati epidemiologici per età e localizzazione geografica.

Tabella II.

Prevalenza per fascia d'età
•0-4 anni: l'incidenza è sostenuta principalmente dai tumori embrionali, in particolare il retinoblastoma (che può insorgere anche nei tessuti molli della testa-collo) e il neuroblastoma (che può originare nei gangli nervosi del collo). Fino ai 5 anni, il retinoblastoma è la diagnosi più frequente in questo distretto (fino all'87% nel primo anno), spesso coinvolgendo l'orbita, spesso esteso/metastatico. •5-9 anni: aumenta la frequenza di rabdomiosarcomi (RMS soprattutto orbitale e naso-faringeo) e dei linfomi. •10-18 anni: il carcinoma della tiroide è il più frequente, rappresentando il 60-70% dei casi solidi in questa fascia di età.
Epidemiologia Geografica
•Europa: Il linfoma (specialmente di Hodgkin) è il più comune (51.9%), seguito da sarcomi e carcinomi. •America: I linfomi (28-33%) prevalgono, seguiti da carcinomi e tumori neurali. •Sud-Est Asiatico e Nord Africa: Elevata incidenza di carcinoma del rinofaringe (NPC), raro altrove.

FATTORI DI RISCHIO

A differenza dei tumori degli adulti, i HNC pediatrici non sono generalmente legati a stili di vita come fumo e alcol, ma piuttosto a mutazioni genetiche predisponenti, talvolta nell'ambito di condizioni sindromiche, nonché a esposizioni virali o ambientali.

Le diverse popolazioni sono esposte a fattori di rischio maggiormente associati all'insorgenza di alcuni sottotipi istologici, a seconda della regione geografica. Ad esempio, il carcinoma nasofaringeo, che prevale al sud della Cina, e il linfoma di Burkitt, prevalente in Africa, sono entrambi associati al virus di Epstein-Barr (EBV). Tuttavia, è dimostrato che l'attività oncogenetica dell'EBV necessita di fattori di supporto genetici ed ambientali che possono variare a seconda del contesto etnico e geografico¹⁵. Si ipotizza che le scarse condizioni socioeconomiche delle regioni in via di sviluppo, come quelle africane e del nord del Brasile, promuovano l'insorgenza di linfoma di Burkitt¹⁶.

La componente genetica rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di

carcinomi, in particolare in età pediatrica, dove si stima che oltre il 10% dei casi possa essere correlato a mutazioni germinali nei geni di predisposizione al cancro¹⁷. Pertanto, molti HNC in età pediatrica sono il risultato di mutazioni genetiche, che possono essere ereditarie, ma più spesso si verificano “de novo”.

L'eziologia di queste neoplasie è multifattoriale, con una forte componente genetica e spesso legata ai trattamenti medici per pregresse neoplasie.

I principali fattori di rischio e condizioni predisponenti sono di seguito riportati 1-4:

Origine embriologica: molte di queste neoplasie derivano da anomalie durante lo sviluppo fetale. Il neuroblastoma ha origine neuroectodermica dalle cellule della cresta neurale, mentre i tumori odontogeni derivano dai tessuti dentali embrionali (epitelio della lamina dentale o mesenchima ectomesenchimale).

Agenti infettivi: il Virus di Epstein-Barr (EBV) è strettamente associato alla patogenesi del carcinoma del rinofaringe e di alcuni linfomi. Il Papillomavirus Umano (HPV) è l'agente eziologico della papillomatosi respiratoria ricorrente. Si nota che nei Paesi con alta copertura vaccinale anti-HPV, l'incidenza di RRP è drasticamente inferiore. Inoltre, l'HPV negli adolescenti inizia a emergere come rischio per i carcinomi orofaringei.

Sindromi genetiche: circa l'8-10% dei tumori pediatrici testa-collo si sviluppa nel contesto di sindromi ereditarie (*Cancer Predisposition Syndromes*, CPS), la più note sono:

- **Sindrome di Li-Fraumeni:** associata a mutazioni del gene *TP53*, causa tumori multipli in giovane età (sarcomi, RMS, tumori cerebrali, tumore al seno).
- **Sindrome di Cowden:** predispone a tumori del seno, tiroide e utero, oltre a lesioni benigne (amartomi).
- **Sindrome di Von Hippel-Lindau (VHL):** aumenta il rischio di tumori renali, tumori del sistema nervoso centrale e altre cisti.
- **Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1):** associata frequentemente a gliomi delle vie ottiche e tumori della guaina nervosa periferica; i neurofibromi plessiformi, in particolare, presentano un rischio maggiore di trasformazione maligna.
- **RASopatie:** mutazioni nella via RAS/MAPK (come nelle sindromi di Noonan, Costello o Legius) sono associate a lesioni aggressive come il granuloma a cellule giganti dei mascellari.
- **Cherubismo (o cherubinismo o malattia di Jones):** patologia ereditaria (spesso autosomica dominante) che causa lesioni fibro-ossee localizzate esclusivamente a mandibola e mascellare.
- **Mutazione RB1:** Retinoblastoma ereditario (40% dei casi).
- **Mutazione RET:** Carcinoma Midollare della Tiroide (MEN 2A, 2B).
- **Anemia di Fanconi / Xeroderma Pigmentoso:** rischio aumentato di carcinomi a cellule squamose (SCC).

Fattori iatrogeni: i progressi nelle cure oncologiche hanno portato alla comparsa di "Second Malignant Neoplasms" (SMN) nel 7-10% dei sopravvissuti a tumori pediatrici.

Le principali cause sono:

- **Radioterapia:** l'esposizione alla radioterapia del distretto testa-collo per un tumore primario è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di seconde neoplasie

(tiroide, ossa cranio-facciali, ghiandole salivari).

- **Radioiodio:** l'uso del radioiodio (terapia radiometabolica) nel trattamento del carcinoma tiroideo deve essere limitato nei bambini per minimizzare il rischio di neoplasie secondarie a distanza di anni.
- **Chemioterapia:** l'uso di agenti alchilanti o inibitori della topoisomerasi II aumenta il rischio cumulativo di SMN.
- **Immunosoppressione:** trattamenti prolungati dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche predispongono a disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD) e altre neoplasie.

Fattori demografici e perinatali:

- **Sesso:** alcune patologie mostrano una netta predilezione di genere. L'angiofibroma naso-faringeo giovanile (JNA) colpisce esclusivamente i maschi adolescenti. Gli emangiomi infantili sono invece più frequenti nel sesso femminile.
- **Condizioni Neonatali:** per l'emangioma infantile, i fattori di rischio includono prematurità, basso peso alla nascita, fecondazione in vitro e complicanze placentari (preeclampsia, placenta previa).

CONCLUSIONI

La rarità delle neoplasie testa-collo in età evolutiva e la relativa complessità diagnostico-gestionale possono determinare ritardi diagnostici e terapie improprie. Per tale motivo, le linee guida internazionali (vedi Capitolo 2) raccomandano la centralizzazione dei pazienti in centri di riferimento multidisciplinari per migliorare la qualità delle cure, con lo scopo di fornire trattamenti sempre più personalizzati. La raccolta dei dati epidemiologici si inserisce nel percorso della “medicina di precisione” quale elemento di ricerca fondamentale per la maggiore comprensione dei meccanismi eziopatogenetici alla base di queste patologie.

Bibliografia

1. Lilja-Fischer, J.K., Schröder, H., Nielsen, V.E., 2019. Pediatric malignancies presenting in the head and neck. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 118 (March), 36–41.
2. Schwartz I, Hughes C, Brigger MT. Pediatric head and neck malignancies: incidence and trends, 1973–2010. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Jun;152(6):1127–32. doi: 10.1177/0194599815575714. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25820588.
3. Lopez J, Tufaro AP. Head and Neck Malignancies in Children. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2024 Aug;36(3):369–377. doi: 10.1016/j.coms.2024.04.001. Epub 2024 May 22. PMID: 38777728.
4. Arboleda LPA, de Mendonça RMH, Lopez EEM, Araújo ALD, Palmier NR, de Pauli Paglioni M, Fonseca JM, Hoffmann IL, Cardinali IA, Chaves ALF, Aranda S, Brandão TB, Lopes MA, Ribeiro ACP, Troconis CCM, Santos-Silva AR. Global frequency and distribution of head and neck cancer in pediatrics, a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Apr;148:102892. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102892. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32120328.
5. Fattahi, S., Vosoughhosseini, S., Moradzadeh Khiavi, M., Mahmoudi, S.M., Emamverdizadeh, P., Noorazar, S.G., et al., 2015. Prevalence of head and neck tumors in children under 12 years of age referred to the Pathology Department of Children's Hospital in Tabriz during a 10-year period. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects* 9, 96–100
6. Akinyele, A.O., Israel, A.T., Akang, E.E., 2012. Paediatric head and neck cancers in Nigeria: implications for treatment planning in resource limited settings. *Niger. Med. J.* 53 (October (4)), 245–248.
7. Levi, S., Zini, A., Fischman, S., Czerninski, R., 2017. Epidemiology of oral, salivary gland and pharyngeal cancer in children and adolescents between 1970 and 2011. *Oral Oncol.* 67, 89–94.
8. Rapidis, A.D., Economidis, J., Goumas, P.D., Langdon, J.D., Skordalakis, A., Tzortzatou, F., et al., 1988. Tumours of the head and neck in children: a clinicopathological analysis of 1,007 cases. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 16, 279–286.
9. Gosepath, J., Spix, C., Talebloo, B., Blettner, M., Mann, W.J., 2007. Incidence of childhood cancer of the head and neck in Germany. *Ann. Oncol.* 18, 1716–1721
10. Grønhøj, C., Hjalgrim, L., Jakobsen, K.K., Charabi, B., Mirian, C., Laier, G.H., et al., 2014. Incidence of head and neck cancer in children: a Danish nationwide study from 1978 to. *Pediatr. Blood Cancer* 2018 (65), e27037.
11. Albright, J.T., Topham, A.K., Reilly, J.S., 2002. Pediatric head and neck malignancies: US incidence and trends over 2 decades. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 128, 655–659.
12. Melo, A., Valente, R.O., Martorelli, S.B., Ribeiro, C.F., da Rosa, M.R., 2010. Prevalence of malignant tumors of the head and neck region in infant and juvenile patients. *Pesq Bras. Odontoped Clin. Integr.* 10, 493–498.

13. Robinson, L.D., Smith, R.J., Rightmire, J., Torpy, J.M., Fernbach, D.J., 1988. Head and neck malignancies in children: an age-incidence study. *Laryngoscope* 98, 11–13.
14. Cunningham, M.J., Myers, E.N., Bluestone, C.D., 1987. Malignant tumors of the head and neck in children: a twenty-year review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 13, 279–292. Das, K., Jain, S
15. Mutalima, N., Molyneux, E., Jaffe, H., Kamiza, S., Borgstein, E., Mkandawire, N., et al., 2008. Associations between Burkitt lymphoma among children in Malawi and infection with HIV, EBV and malaria: results from a case-control study. *PLoS One* 3, e2505.
16. Queiroga, E.M., Gualco, G., Weiss, L.M., Dittmer, D.P., Araujo, I., Klumb, C.E., Harrington Jr, W.J., Bacchi, C.E., 2008. Burkitt lymphoma in Brazil is characterized by geographically distinct clinicopathologic features. *Am. J. Clin. Pathol.* 130 (6), 946–956
17. Zhang, J., Walsh, M.F., Wu, G., et al., 2015. Germline mutations in predisposition genes in pediatric Cancer. *N. Engl. J. Med.* 373 (24), 2336–2346.

CAPITOLO 2

Principali Gruppi di Studio Nazionali ed Internazionali per la Produzione di Linee Guida sulla Gestione delle Neoplasie Testa-Collo in Età Pediatrica

Principali gruppi di studio nazionali ed internazionali per la produzione di linee guida sulla gestione delle neoplasie testa-collo in età pediatrica (<i>Lucrezia Trozzi, Claudia Beccaria</i>)	17
Iniziative Nazionali, Europee ed Internazionali	17
EXPeRT: the European Cooperative Study	20
Indicazioni principali e differenze tra raccomandazioni italiane, europee ed extra-europee	23
Sommario	25
Conclusioni	26
Bibliografia	28

PRINCIPALI GRUPPI DI STUDIO NAZIONALI ED INTERNAZIONALI PER LA PRODUZIONE DI LINEE GUIDA SULLA GESTIONE DELLE NEOPLASIE TESTA-COLLO IN ETÀ PEDIATRICA

Lucrezia Trozzi, Claudia Beccaria

U.O.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La gestione delle neoplasie della testa e del collo in età pediatrica rappresenta una sfida clinica complessa, sia per l'eterogeneità istologica delle neoplasie coinvolte, sia per la necessità di un trattamento multimodale che tenga conto degli esiti funzionali, estetici e psicologici a lungo termine. Data la rarità relativa di tali patologie in ambito pediatrico, queste entità nosologiche meritano il nome di “malattie orfane”, e spesso sono poco familiari anche agli specialisti che lavorano in grandi istituzioni. Fin dai primi anni Settanta, gli oncologi pediatrici hanno dedicato molti sforzi allo sviluppo di protocolli di ricerca e alla promozione di programmi di cooperazione multicentrici, nazionali e infine internazionali. Gruppi cooperativi, protocolli clinici e un corpus crescente di ricerca di base hanno consentito un progressivo aumento della nostra comprensione dei tumori pediatrici e un conseguente miglioramento dei risultati del trattamento. Risulta, infatti, fondamentale la maggiore cooperazione possibile al fine di sviluppare linee guida evidence-based, promuovere studi clinici multicentrici e garantire uniformità nei protocolli terapeutici.

INIZIATIVE NAZIONALI, EUROPEE ED INTERNAZIONALI

A livello **nazionale**, l'**Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP)** svolge un ruolo centrale nella definizione di protocolli terapeutici condivisi per le neoplasie pediatriche, incluse quelle cervico-cefaliche. L'AIEOP partecipa a progetti collaborativi europei ed è attivamente coinvolta nello sviluppo di registri nazionali, strumenti fondamentali per la raccolta e l'analisi di dati clinici su patologie rare.

Alla fine degli anni '90 in Italia è stato fondato un gruppo di studio nazionale e nel 2000 è stato avviato un progetto completo sui tumori rari in età pediatrica, denominato **progetto TREP**.

Gli obiettivi iniziali del progetto erano: 1) sviluppare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per ciascun tumore raro; 2) raccogliere dati clinici; 3) identificare uno o due colleghi “dedicati” a ciascun istotipo che fungessero da esperti a cui i medici di diverse istituzioni potessero rivolgersi in caso di problemi con un paziente affetto da un tumore raro; 4) creare una rete di collaborazione con altri specialisti (ad esempio oncologi adulti, chirurghi) coinvolti nella gestione di questi tumori; e 5) avviare studi patologici e biologici.

Dal 2000 al 2001 sono state elaborate e diffuse sei linee guida relative al carcinoma rinofaringeo, ai tumori surrenalici, al blastoma pleuro-polmonare, ai tumori carcinoidi, ai tumori pancreatici e ai tumori gonadici non germinali.

Le linee guida sul feocromocitoma, il carcinoma tiroideo, il melanoma cutaneo e il carcinoma a cellule renali sono state distribuite nel 2002-2003. Le raccomandazioni per i tumori delle ghiandole salivari e i tumori del timo sono state completate nel 2005-2006. Tutti i pazienti di età inferiore ai 18 anni con diagnosi di “tumori pediatrici rari” sono stati registrati centralmente presso il Centro dati (Unità di sperimentazione clinica e biostatistica, Istituto Oncologico Veneto, Padova, Italia). I risultati emessi al termine di cinque anni di progetto hanno registrato un successo nella diffusione della conoscenza dei tumori pediatrici, e in qualche misura anche un miglioramento della qualità dell’assistenza. Tuttavia, il confronto con i registri oncologici italiani basati sulla popolazione nello stesso periodo ha evidenziato una discrepanza tra i casi previsti e quelli registrati. Il motivo per cui il progetto TREP, nonostante l’ampia partecipazione dei centri di oncologia/chirurgia pediatrica di tutto il paese, è stato in grado di raccogliere meno della metà dei casi previsti è stato oggetto di analisi e dibattito, concludendo con l’ipotesi che una percentuale piuttosto elevata di casi che si verificano negli adolescenti sia gestita da centri per adulti, in particolare per quelle neoplasie tipiche dell’età adulta (ad esempio il carcinoma tiroideo dagli otorinolaringoiatri, il melanoma dai dermatologi). Un altro dei limiti del progetto TREP è che è stato applicato a un solo paese.

In **ambito europeo**, la **Società Europea di Oncologia Pediatrica (SIOPE)** coordina l’attività di numerosi gruppi cooperativi ed è promotrice di strategie condivise per migliorare l’accesso a cure di alta qualità per i pazienti pediatrici. Al suo interno sono rappresentate le società nazionali di professionisti dell’ematologia oncologica pediatrica (NaPHOS) e tutti gli ECTG (*European Clinical Trial Group*) specifici per malattia. Gli ECTG si occupano di ciascun gruppo di neoplasie pediatriche (leucemie, linfomi, tumori cerebrali, neuroblastoma, sarcomi dei tessuti molli, sarcomi ossei, ecc.) e sono riuniti nel Consiglio di ricerca clinica (CRC) della SIOP Europa. Il 18 e 19 settembre 2014, SIOPE ha organizzato a Bruxelles una conferenza dal titolo “Unire gli sforzi per un futuro più luminoso per i bambini e gli adolescenti affetti da cancro - La roadmap europea per Horizon 2020”, al fine di garantire la sostenibilità a lungo termine dei risultati raggiunti nell’ambito dell’ENCCA (*European Network for Cancer research in Children and Adolescents*).

In questa occasione, circa 160 partecipanti provenienti da 31 paesi – in rappresentanza di tutte le parti interessate (pazienti, sopravvissuti, genitori, mondo accademico, enti di beneficenza, industria, autorità di regolamentazione, responsabili politici dell’UE) – hanno approvato la proposta della SIOPE e hanno chiesto un piano europeo contro il cancro per bambini e adolescenti.

Una strategia globale è stata quindi integrata nel Piano strategico SIOP Europe (Vassal, 2015) e le iniziative sono state e sono interconnesse attraverso affiliazioni reciproche, partnership ufficiali e progetti comuni. Le varie organizzazioni, di seguito illustrate,

condividono lo spirito SIOPE che tende all'obiettivo finale di aumentare la sopravvivenza senza malattia e senza effetti tardivi dopo dieci e più anni dalla diagnosi.

Tale traguardo è stato delineato attraverso sette principali aree di lavoro:

1. Trattamenti innovativi: introdurre trattamenti innovativi sicuri ed efficaci (ad esempio nuovi farmaci, nuove tecnologie) nelle cure standard;
2. Medicina oncologica di precisione: utilizzare una classificazione del rischio migliorata e le caratteristiche biologiche sia del tumore che del paziente (come i fattori molecolari e immunologici) per aiutare a guidare le decisioni sulle terapie da utilizzare;
3. Biologia dei tumori: aumentare le conoscenze sulla biologia dei tumori e accelerare il trasferimento dalla ricerca di base all'assistenza clinica a beneficio dei pazienti;
4. Parità di accesso: garantire la parità di accesso in tutta Europa alle cure standard (sia nella diagnosi che nel trattamento), alle competenze e alla ricerca clinica;
5. TYA: rispondere alle esigenze specifiche degli adolescenti e dei giovani adulti (TYA), in collaborazione con l'oncologia per adulti;
6. Qualità della sopravvivenza: affrontare le conseguenze del trattamento del cancro, come gli effetti collaterali a lungo termine, comprendere meglio il background genetico/il rischio di un individuo e migliorare la qualità della vita dei sopravvissuti al cancro infantile;
7. Cause del cancro: comprendere le cause dei tumori pediatrici e affrontare la prevenzione ove possibile.

Fanno parte di SIOPE:

- **CCI Europe** (*Childhood Cancer International – Europe*) rappresenta pazienti, genitori e *survivor*;
- **ITCC** (*European Academic Consortium for Innovative Therapies for Children Cancer*) rappresenta una rete di eccellenza nella ricerca e centri di competenza sulle terapie innovative somministrate in contesti di sperimentazione clinica precoce;
- **PanCare** (*Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer*) rappresenta professionisti, sopravvissuti e loro famiglie;
- **Reference Network for Paediatric Oncology (ERN PaedCan)**, che mira a garantire un accesso equo a trattamenti specialistici attraverso la creazione di una rete di centri di eccellenza e il supporto al teleconsulto multidisciplinare, coinvolgendo anche genitori, pazienti e *survivor*.
- **EXPeRT** (*European Cooperative Study Group for Paediatric Rare Tumours*) rappresenta la comunità specializzata in tumori pediatrici molto rari (vedi oltre)

Inoltre, tra i molteplici gruppi di lavoro che compongono il panorama SIOPE, compare anche il “**SIOP Europe Paediatric Palliative Care Working Group**”, istituito in occasione del terzo incontro annuale SIOP Europe nel marzo 2022. Il gruppo di lavoro mira a migliorare la qualità della vita dei bambini affetti da tumore in Europa, promuovendo l'integrazione precoce dell'oncologia e delle cure palliative attraverso una maggiore sensibilizzazione e opportunità formative, nonché lo sviluppo di servizi e il networking. L'integrazione precoce dell'oncologia e delle cure palliative è stata infatti

riconosciuta come vantaggiosa per i pazienti, le famiglie e le équipes, consentendo un'assistenza incentrata sull'utente, in cui le preoccupazioni relative alla qualità della vita, alle preferenze e ai valori assumono la stessa rilevanza delle terapie all'avanguardia.

A livello **internazionale**, il **Children's Oncology Group (COG)**, prevalentemente attivo in Nord America, sviluppa linee guida terapeutiche dettagliate per diverse tipologie di neoplasie pediatriche e promuove studi clinici multicentrici che costituiscono un punto di riferimento anche per centri europei. Il Comitato Tumori Rari del COG è suddiviso nei sottocomitati Retinoblastoma e Tumori Rari. Il sottocomitato Tumori rari ha tradizionalmente posto l'accento sui tumori rari a livello globale, come il carcinoma surrenalico, il carcinoma rinofaringeo o quei tumori che sono rari nei bambini piccoli, nonostante siano comuni negli adolescenti e nei giovani adulti, come il carcinoma coloretale, il carcinoma tiroideo e il melanoma. Anche il blastoma pleuro-polmonare, i tumori stromali gonadici, i tumori pancreatici, compreso il pancreatoblastoma, i tumori stromali gastrointestinali, i tumori cutanei non melanomatosi, i tumori neuroendocrini e i tumori desmoplastici a piccole cellule rotonde, così come altri carcinomi, sono inclusi nella rubrica del comitato Tumori rari del Children's Oncology Group. Oltre alla progettazione di studi incentrati sui tumori rari (attivazione *just-in-time*, confronto con coorti storiche di alta qualità), c'è lo scopo di promuovere la collaborazione internazionale e meccanismi concreti per superare le numerose barriere che ostacolano lo svolgimento rapido di studi clinici internazionali. Il COG comprende attualmente più di 200 istituzioni negli Stati Uniti, in Canada, Australia, Nuova Zelanda e Arabia Saudita. Tra gli ostacoli significativi a ulteriori collaborazioni figurano quelli di natura legale e finanziaria. La semplificazione del processo di ulteriori collaborazioni internazionali con Europa, Asia e Africa è stata ed è, ad oggi, una priorità clinica fondamentale. È importante che ciò includa un approccio bilaterale di apertura per consentire ad altri Stati di partecipare agli studi COG, ma anche per promuovere la partecipazione del COG a studi clinici esterni, garantendo una ricerca di alta qualità che faccia progredire le cure a livello globale.

Parallelamente, la **Società Internazionale di Oncologia Pediatrica (SIOP)** promuove l'armonizzazione delle cure a livello globale, favorendo la diffusione di raccomandazioni terapeutiche anche nei paesi a basso e medio reddito.

EXPeRT: THE EUROPEAN COOPERATIVE STUDY

La maggior parte dei tumori pediatrici più comuni (leucemie, linfomi, tumori del SNC, sarcomi, nefroblastoma, neuroblastoma e retinoblastoma) rappresenta circa l'**89%** dei casi totali e ha un'incidenza superiore a 2 per milione. Il restante **11%** include i **tumori pediatrici molto rari (VRT)**, un gruppo eterogeneo di neoplasie considerate "malattie orfane" per la scarsità di dati e opzioni terapeutiche basate su solide evidenze scientifiche. La loro rarità rende difficile condurre studi clinici e formulare raccomandazioni terapeutiche basate sull'evidenza. In passato, la scarsa numerosità dei casi e la mancanza di studi dedicati hanno reso difficile definire protocolli terapeutici condivisi, costringendo spesso a trattamenti individualizzati e riducendo le possibilità di cura per i pazienti.

Per rispondere a questa esigenza, nel **2008** è stato fondato l'**European Cooperative Study**

Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT), che riunisce diversi gruppi cooperativi nazionali, come il gruppo italiano TREP (Tumori Rari in Età Pediatrica), e quelli di Francia, Germania, Regno Unito e Paesi Bassi. EXPeRT definisce i tumori pediatrici molto rari come quelli con un'incidenza annuale inferiore a **2 casi per milione di abitanti sotto i 18 anni**, tra cui alcuni del distretto testa-collo:

- Carcinomi della tiroide
- Tumori epiteliali delle ghiandole salivari
- Tumori epiteliali del cavo orale e del labbro
- Tumori epiteliali del rinofaringe
- Neuroblastoma olfattivo
- Tumori epiteliali dell'ipofaringe e della laringe
- Carcinomi dell'ipofisi
- Tumori epiteliali della cavità nasale e dei seni paranasali
- Tumori epiteliali del timo
- Tumori epiteliali dell'orofaringe
- Tumore epiteliale della trachea
- Tumori maligni odontogeni

Riconosciuto dalla **SIOP Europe**, EXPeRT si focalizza su tumori che non rientrano nei protocolli standard dei grandi gruppi cooperativi internazionali, proprio per la loro rarità e complessità.

Gli obiettivi principali del gruppo sono:

- Potenziare la ricerca e la collaborazione europea;
- Fornire consulenze cliniche tramite una piattaforma online;
- Sviluppare linee guida condivise basate su dati retrospettivi e prospettici;
- Favorire studi clinici e biologici su larga scala.

Dal 2018 al 2021, il gruppo ha partecipato al progetto **PARTNER (Pediatric Rare Tumors Network – European Registry)**, volto a creare un registro europeo dei VRT e a sviluppare raccomandazioni diagnostico-terapeutiche. Queste linee guida, denominate **ESCP (European Standard Clinical Practices)** e disponibili sui siti di EXPeRT e **SIOP Europe**, mirano ad armonizzare la gestione clinica dei pazienti pediatrici con VRT.

Tra le linee guida già disponibili figurano quelle per:

- Carcinoma NUT
- Blastoma pleuropolmonare
- Carcinoma delle ghiandole salivari
- Tumori adrenocorticali
- Carcinoma rinofaringeo
- Tumori timici
- Tumori neuroendocrini dell'appendice.

Per molti di questi tumori, la collaborazione tra oncologi pediatrici e oncologi dell'adulto è fondamentale per favorire la ricerca e ampliare l'accesso dei giovani pazienti a nuove terapie, ancora più limitato rispetto alla popolazione adulta.

L'esperienza di EXPeRT e PARTNER dimostra come la cooperazione internazionale sia

cruciale per migliorare diagnosi, ricerca e accesso ai trattamenti mirati. La definizione dei tumori pediatrici molto rari resta comunque un processo in evoluzione, poiché nuove entità cliniche vengono costantemente identificate grazie ai progressi della biologia molecolare.

Il gruppo si integra con le attività dell'**ERN PaedCan**, offrendo supporto specialistico nei casi più complessi, contribuendo alla condivisione dei dati clinici, allo sviluppo di registri europei e al supporto specialistico tramite piattaforme di *virtual tumor board*, con l'obiettivo di migliorare l'equità nell'accesso alle cure nei tumori pediatrici rari e contribuendo allo sviluppo di raccomandazioni terapeutiche per i tumori rari pediatrici. EXPeRT continua a lavorare per ampliare la cooperazione con altre discipline mediche, coinvolgere pazienti e famiglie e ottenere fondi dedicati, con l'obiettivo di migliorare la qualità della ricerca e delle cure per i bambini affetti da tumori molto rari.

INDICAZIONI PRINCIPALI E DIFFERENZE TRA RACCOMANDAZIONI ITALIANE, EUROPEE ED EXTRA-EUROPEE

1. Inquadramento diagnostico e stadiazione

- **AIEOP (Italia):**
Le raccomandazioni italiane pongono una forte enfasi sulla **valutazione multidisciplinare precoce** e su un'attenta **stratificazione del rischio basata sia su criteri clinici sia biologici**. È previsto l'utilizzo routinario di imaging avanzato (RM, TC, PET) e biopsie guidate, spesso centralizzate in centri di riferimento. La rete **TREP**, che si occupa di tumori rari, suggerisce inoltre la **centralizzazione diagnostica**, con revisione istopatologica da parte di centri di eccellenza.
- **SIOPE/EXPeRT/ERN PaedCan (Europa):**
Le linee guida europee, coordinate da EXPeRT, raccomandano una **diagnostica standardizzata**, con criteri condivisi tra Paesi. È fortemente promossa la **revisione centralizzata dei casi rari** attraverso **teleconsultazioni** e **tumor board virtuali**, favorendo la partecipazione di specialisti europei. L'approccio è più orientato alla **condivisione transnazionale dei dati** e alla classificazione molecolare integrata.
- **COG/SIOP (Extra-Europa):**
Negli Stati Uniti e in altri paesi aderenti al **COG**, le linee guida sono **più protocolлари** e spesso integrate nei **clinical trial attivi**, il che implica una diagnostica strettamente legata all'arruolamento nei protocolli sperimentali. È più frequente l'uso di test genetici e molecolari di routine anche in neoplasie rare, grazie alla disponibilità di risorse tecnologiche.

Differenze principali:

- L'approccio italiano privilegia la **rete nazionale di centri di riferimento**.
- Quello europeo promuove una **cooperazione transfrontaliera** e il **supporto remoto** nei casi rari.
- L'approccio nordamericano è più standardizzato e orientato alla **ricerca clinica**.

2. Trattamento chirurgico e radioterapico

- **AIEOP:**
Sottolinea la necessità di **chirurgia conservativa**, specie nelle neoplasie con implicazioni funzionali (es. orbita, lingua, laringe), e favorisce la radioterapia solo nei casi in cui il beneficio superi il rischio di tossicità a lungo termine. È incentivato l'uso di tecniche di radioterapia a intensità modulata (IMRT) o protonterapia, ove disponibile.
- **SIOPE/EXPeRT:**
Le linee guida europee sono simili a quelle italiane, ma pongono maggiore enfasi sulla **protonterapia come opzione preferenziale** nei tumori della testa e del collo

pediatriche, quando accessibile. EXPeRT suggerisce inoltre di **evitare la radioterapia nei bambini <3 anni**, ove possibile, sostituendola con chemioterapia di induzione.

- **COG/SIOP:**

Le raccomandazioni americane spesso includono **protocolli precisi per il timing e l'intensità della radioterapia**, e l'accesso alla **protonterapia** è più esteso.

In alcuni casi, la chirurgia è posticipata o evitata a favore di chemioradioterapia primaria.

Differenze principali:

- In Italia e in Europa vi è una maggiore **personalizzazione e cautela nell'uso della radioterapia**, specialmente nei più piccoli.
- Negli Stati Uniti, la radioterapia è **più integrata nei protocolli standard**, anche in età precoce, in virtù di tecnologie più diffuse.

3. Approccio chemioterapico e trattamenti sistemici

- **AIEOP:**

Utilizza schemi adattati da protocolli internazionali, con una forte attenzione alla **riduzione della tossicità a lungo termine**. I trattamenti sono generalmente suddivisi in **gruppi di rischio** e modulati secondo la risposta. Per i tumori rari, AIEOP/TREP collabora con EXPeRT per adottare protocolli comuni.

- **EXPeRT/SIOPE:**

Le linee guida europee raccomandano l'utilizzo di **trattamenti meno intensivi nei tumori a basso grado o indolenti**, ed esplorano l'impiego di **targeted therapy** in tumori con mutazioni specifiche (es. ALK, NTRK). Viene fortemente promossa la **partecipazione a studi clinici europei**, anche nei tumori rari.

- **COG/SIOP:**

Il COG include **chemioterapie standardizzate per ogni istotipo tumorale**, spesso aggiornate grazie a trial clinici attivi. L'impiego di **immunoterapia e terapie target** è più avanzato e sistematicamente testato anche in età pediatrica. La **precision oncology** è parte integrante di molti protocolli.

Differenze principali:

- L'Italia segue approcci **più cauti e adattati** a contesti specifici.
- L'Europa adotta **strategie condivise** per i tumori rari e favorisce la **personalizzazione**.
- Il COG promuove l'**arruolamento precoce in trial clinici**, con maggiore impiego di **nuove molecole**.

4. Follow-up e qualità della vita

- **AIEOP:**

È previsto un follow-up a lungo termine multidisciplinare (oncologico, psicologico,

riabilitativo), con protocolli personalizzati per età, tipo di trattamento ricevuto e sequele attese. È crescente l'attenzione alla **riabilitazione funzionale** (logopedia, fisioterapia).

- **SIOPE/ERN PaedCan:**

Promuove modelli di **long-term survivorship care**, con focus sulla **transizione alla medicina dell'adulto**, integrazione dei registri e monitoraggio degli effetti tardivi. Ha sviluppato linee guida per il **follow-up differenziato per tipo di neoplasia** e trattamenti ricevuti.

- **COG/SIOP:**

Le linee guida americane propongono protocolli di **follow-up standardizzati** (es. il **COG Long-Term Follow-Up Guidelines**), con un'attenzione strutturata agli **effetti tardivi**. Vi è una maggiore disponibilità di risorse per l'integrazione di psico-oncologia, supporto nutrizionale e monitoraggio endocrinologico.

Differenze principali:

- AIEOP e SIOPE condividono l'approccio **multidisciplinare e centrato sul paziente**.
- Il COG propone un **follow-up sistematico e altamente strutturato**, già integrato nei protocolli.

Sebbene esista una sostanziale convergenza tra le linee guida italiane, europee e internazionali nella gestione delle neoplasie pediatriche della testa e del collo, permangono alcune differenze chiave dovute a:

- **Contesto sanitario e disponibilità tecnologica** (es. accesso alla protonterapia, strutture di follow-up).
- **Filosofia di trattamento** (es. approccio più conservativo in Italia/Europa vs. intensivo e trial-oriented in USA).
- **Modalità di sviluppo delle linee guida:** centralizzate e basate su consensus in Europa; derivate da grandi trial clinici in USA.

La collaborazione tra i gruppi (AIEOP, EXPeRT, SIOPE, COG, SIOP) rappresenta oggi una risorsa fondamentale per armonizzare i protocolli terapeutici e offrire ai bambini con neoplasie della testa e del collo trattamenti efficaci, sicuri e personalizzati.

SOMMARIO

La gestione delle neoplasie della testa e del collo in età pediatrica rappresenta una sfida clinica rilevante per la sua complessità diagnostico-terapeutica e per le importanti implicazioni funzionali ed estetiche a lungo termine. Per affrontare in modo sistematico e condiviso questa complessità, numerosi gruppi di studio nazionali ed internazionali hanno sviluppato linee guida basate sull'evidenza, con l'obiettivo di uniformare e migliorare la qualità delle cure fornite ai pazienti pediatrici. Di seguito si delineano le principali iniziative in questo ambito.

A livello nazionale, in Italia, un ruolo di primo piano è svolto dall'**Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP)**, che promuove protocolli terapeutici condivisi tra i principali centri pediatrici e partecipa attivamente a studi clinici multicentrici. In particolare, l'AIEOP collabora con altri gruppi europei per sviluppare linee guida integrate, tenendo conto delle specificità del contesto italiano e delle risorse disponibili.

A livello **europeo**, spicca l'attività della **SIOPE (European Society for Paediatric Oncology)**, che coordina sforzi multidisciplinari per migliorare la cura oncologica pediatrica in Europa. All'interno di SIOPE, sono attivi vari gruppi di lavoro dedicati a specifiche patologie, tra cui quelle della testa e del collo. Uno degli strumenti più importanti promossi da SIOPE è il **European Reference Network for Paediatric Oncology (ERN PaedCan)**, che mira a facilitare l'accesso alle cure specialistiche nei casi complessi attraverso una rete di centri di eccellenza.

A livello **internazionale**, è fondamentale il ruolo della **Children's Oncology Group (COG)**, una rete di ricerca nordamericana che include anche partner internazionali. Il COG sviluppa linee guida dettagliate per numerosi tipi di neoplasie pediatriche, comprese quelle della testa e del collo, ed è coinvolto nella conduzione di trial clinici multicentrici con grande rigore metodologico. Inoltre, la **International Society of Paediatric Oncology (SIOP)** favorisce il dialogo globale tra professionisti e istituzioni, promuovendo standard internazionali di cura e raccomandazioni condivise.

Un'iniziativa particolarmente significativa in ambito europeo è rappresentata dal progetto **EXPeRT (European Cooperative Study for Paediatric Rare Tumours)**, nato con l'obiettivo di migliorare la gestione dei tumori rari pediatrici, tra cui molte delle neoplasie della testa e del collo. EXPeRT riunisce diversi gruppi cooperativi nazionali, come il gruppo italiano TREP (Tumori Rari in Età Pediatrica), e quelli di Francia, Germania, Regno Unito e Paesi Bassi. Il progetto si focalizza su tumori che non rientrano nei protocolli standard dei grandi gruppi cooperativi internazionali, proprio per la loro rarità e complessità. Tra questi, rientrano diverse forme tumorali che colpiscono la regione cervico-cefalica, come i carcinomi a cellule squamose, i tumori delle ghiandole salivari, e alcune neoplasie neuroendocrine.

Uno degli obiettivi centrali di EXPeRT è la creazione e la diffusione di **linee guida condivise**, basate su una revisione sistematica della letteratura e sull'esperienza clinica dei centri aderenti. Inoltre, EXPeRT promuove l'utilizzo di **registri europei condivisi** e di strumenti di teleconsulto multidisciplinare, al fine di garantire un confronto clinico costante e aggiornato tra specialisti.

CONCLUSIONI

La gestione delle neoplasie della testa e del collo in età pediatrica richiede un approccio altamente specializzato, multidisciplinare, sistematico e coordinato a livello sovranazionale. Le iniziative promosse da enti come AIEOP, SIOPE, SIOP e i gruppi cooperativi europei riuniti in EXPeRT rappresentano strumenti essenziali per garantire

la qualità, l'uniformità e l'equità delle cure. Il rafforzamento delle collaborazioni internazionali e l'adozione di linee guida *evidence-based* sono elementi imprescindibili per affrontare efficacemente queste rare ma complesse patologie oncologiche. Il futuro della cura oncologica pediatrica passa inevitabilmente da una sempre maggiore cooperazione scientifica e clinica su scala globale.

Bibliografia

1. Vassal, G., Ladenstein, R., Schrappe, M. et al, (2015). The SIOPE strategic plan: a European cancer plan for children and adolescents.
2. ERN PaedCan. (2023). *Improving care for children with cancer in Europe*. Retrieved from <https://paedcan.ern-net.eu>
3. Ferrari, A., Bisogno, G., De Salvo, G. L., & Casanova, M. (2012). Challenges of rare cancers in children: The Italian TREP project. *Lancet Oncology*, 13(2), e40–e48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70387-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70387-7)
4. SIOPE. (2021). *European Standards of Care for Children with Cancer*. Retrieved from <https://siope.eu>
5. SIOP. (2020). *International collaboration and capacity building in pediatric oncology*. Retrieved from <https://siop-online.org>
6. Orbach, D., Ferrari, A., Schneider, D. T., Reguerre, Y., Godzinski, J., Bien, E., ... & Bisogno, G. (2021). The European Paediatric Rare Tumours Network-European Registry (PARTNER) project for very rare tumors in children. *Pediatric Blood & Cancer*, 68, e29072.
7. Casali, P. G., & Trama, A. (2020). Rationale of the rare cancer list: a consensus paper from the Joint Action on Rare Cancers (JARC) of the European Union (EU). *ESMO open*, 5(2), e000666.
8. Children's Oncology Group. (2022). *COG Clinical Practice Guidelines*. Retrieved from <https://childrensoncologygroup.org>
9. Ferrari, A., Schneider, D. T., Bisogno, G., Reguerre, Y., Godzinski, J., Bien, E., ... & Brecht, I. B. (2021). Facing the challenges of very rare tumors of pediatric age: The European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) background, goals, and achievements. *Pediatric blood & cancer*, 68, e28993.
10. Ferrari A, Schneider DT, Bisogno G. EXPeRT board. The founding of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumours – EXPeRT. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(1):1-3.
11. Ferrari A, Brecht I B, Gatta G, et al. Defining and listing very rare cancers of pediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers (JARC) in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumours (EXPeRT). *Eur J Cancer*. 2019;110:120- 126.
12. Bisogno G, Ferrari A, Bien E, et al. Rare cancers in children - the EXPeRT initiative: a report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors. *Klin Padiatr*. 2012;224(6):416-420.

CAPITOLO 3

Carcinoma del Rinofaringe

Carcinoma del rinofaringe (<i>Iacopo Dallan, Ludovica Cristofani-Mencacci, Paolo Castelnuevo</i>)	31
Presentazione clinica	31
Istologia e stadiazione	32
Trattamento dei tumori maligni del rinofaringe: strategie multimodali, chirurgia di salvataggio e terapia con particelle pesanti	35
Chemioterapia	35
Radioterapia	36
Immunoterapia	36
Chirurgia	36
Follow-up e gestione della tossicità	39
Conclusioni	40
Bibliografia	41

CARCINOMA DEL RINOFARINGE

Iacopo Dallan¹, Lodovica Cristofani-Mencacci¹, Paolo Castelnuevo²

¹*S.D. Chirurgia del Basicranio e Rino-Orbitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

²*U.O. Otorinolaringoiatria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese*

I tumori del rinofaringe in età pediatrica sono un'entità patologica rara, rappresentando meno dell'1% di tutti i tumori in questa fascia d'età, ma clinicamente significativa per la natura aggressiva e la complessità diagnostica che li contraddistingue. Il rinofaringe, infatti, è sede in età infantile di patologie infiammatorie molto comuni, che spesso contribuiscono, per la similitudine dei sintomi, ad un ritardo nella diagnosi.

Il carcinoma nasofaringeo (NPC) è una neoplasia maligna rara nei pazienti pediatrici, costituendo meno dell'1% di tutte le neoplasie maligne infantili, con un picco di incidenza tipicamente in età adolescenziale (intorno ai 10-14 anni) [1].

L'incidenza del carcinoma rinofaringeo mostra una marcata variabilità geografica ed etnica: è particolarmente elevata in alcune regioni del Sud-Est asiatico (soprattutto Cina meridionale), Nord Africa e tra alcune popolazioni Inuit, mentre rimane nettamente inferiore nei paesi europei e nordamericani. Nelle aree ad alta incidenza, si parla di tassi fino a 1 caso ogni 100.000 individui sotto i 20 anni. In Europa e Nord America, invece, l'incidenza si aggira attorno a 0,1-0,3 casi per 100.000 bambini e adolescenti [2-4].

Altre neoplasie maligne che possono originare nel rinofaringe in età pediatrica includono i linfomi (soprattutto il linfoma di Burkitt ed il linfoma linfoblastico), i rabdomiosarcomi e, più raramente, i tumori neuroendocrini. In alcuni casi, poi, la sede rinofaringea rappresenta una localizzazione iniziale o secondaria di una malattia sistemica [5;6].

Dal punto di vista epidemiologico, è rilevante la netta predominanza maschile per il NPC (rapporto M:F circa 2-3:1), mentre le altre istologie presentano una distribuzione più variabile [6;7]. In termini di tendenza temporale, i dati dei principali registri oncologici pediatrici non mostrano un aumento significativo della incidenza del NPC nei paesi occidentali negli ultimi decenni, sebbene la maggiore sensibilità diagnostica abbia portato a un'identificazione più precoce di alcuni casi. La rarità della patologia, la variabilità geografica e la sovrapposizione con quadri clinici più comuni rendono di imprescindibile importanza sviluppare un corretto sospetto clinico, in particolare nei casi di otite media persistente monolaterale, epistassi ricorrente o linfadenopatia cervicale non dolente in pazienti preadolescenti o adolescenti.

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica dei tumori maligni del rinofaringe in età pediatrica è spesso insidiosa e caratterizzata da sintomi aspecifici, comuni anche a condizioni infiammatorie e benigne.

Tra i più frequentemente riportati:

- Otite media sierosa monolaterale persistente, talora resistente ai trattamenti convenzionali (inclusa miringotomia con drenaggio);
- Ostruzione nasale unilaterale o bilaterale, spesso misconosciuta come adenoidismo;
- Epistassi ricorrente, di entità modesta ma persistente;
- Adenopatia laterocervicale non dolente, spesso il primo segno visibile, presente in oltre il 70-80% dei casi alla diagnosi. La sede più comune è il triangolo posteriore e la regione giugulo-digastrica.

Sintomi come cefalea, nevralgie craniche, diplopia, ptosi palpebrale risultano più rari e sono riferibili a patologia avanzata con verosimile estensione perineurale od intracranica. Allo stesso modo la comparsa di disturbi della deglutizione o disfagia sono indicativi di estensione orofaringea e/o parafaringea.

Nella maggioranza dei casi, la diagnosi viene posta in stadio avanzato (III-IV), quando vi è già coinvolgimento linfonodale cervicale o estensione extra-rinofaringea significativa. Tale ritardo diagnostico è in parte, come già detto, dovuto alla sovrapposizione con quadri benigni, ma anche alla scarsa diffusione di linee guida per il sospetto in ambito pediatrico nonché al ritardo nell'accesso ad imaging avanzato. Il riconoscimento precoce dei segni "sentinella" è di fondamentale importanza per migliorare la prognosi [7;8].

ISTOLOGIA E STADIAZIONE

Il tipo istologico più frequente di tumore maligno del rinofaringe in età pediatrica è il carcinoma epiteliale, comunemente denominato carcinoma della nasofaringe (NPC - Nasopharyngeal Carcinoma).

La classificazione istologica del carcinoma nasofaringeo adottata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (*WHO Classification, Head and Neck Cancer, 5th Edition*) si articola nei seguenti tipi:

- **Carcinoma squamoso cheratinizzante (WHO tipo I).** Dal punto di vista istologico presenta una differenziazione squamosa evidente con fenomeni di stratificazione, ponti intercellulari, e cheratinizzazione. Può essere ben, moderatamente o scarsamente differenziato. È più raro nei paesi endemici e meno associato a EBV. Ha una prognosi generalmente peggiore rispetto ai tipi non-cheratinizzanti/indifferenziati.
- **Carcinoma squamoso non cheratinizzante (precedentemente WHO tipo II).** Tale lesione si presenta con cellule epiteliali cuboidali o fusiformi, con bordi cellulari distinti, poco o nessun fenomeno di cheratinizzazione; stroma variabile, spesso con infiltrato linfo-plasmocitario. Si suddivide in:
 - **Differenziato** non-cheratinizzante
 - **Indifferenziato** non-cheratinizzante (quest'ultimo tende a essere sinonimo di "carcinoma indifferenziato del tipo nasofaringeo", UCNT). Nelle regioni endemiche è il tipo predominante, specialmente nei giovani. Presenta un alto grado di associazione con EBV e la presenza di un infiltrato linfocitario può riflettere la risposta immunitaria a questo virus (o alla trasformazione neoplastica mediata da

EBV). Alcuni studi correlano alti titoli di anticorpi anti-EBV con istotipi non-cheratinizzanti o indifferenziati. Risponde in modo migliore a radioterapia/chemioterapia rispetto al tipo cheratinizzante.

- **Carcinoma squamoso di tipo basaloide.** Dal punto di vista istologico si tratta di una variante con caratteristiche morfologiche basaloidei, con cellule di piccolo o medio taglio, elevate mitosi, spesso necrosi centrale ed un aspetto più aggressivo. Rappresenta l'istotipo meno frequente; può avere comportamento clinico più aggressivo.

Viene dunque meno la classica suddivisione in sottotipi WHO I, II e III precedentemente adottata, mantenendo invece la distinzione tra le forme cheratinizzanti e non cheratinizzanti. Viene infine introdotto il sottogruppo delle forme basaloidei.

Nei bambini e negli adolescenti il carcinoma non cheratinizzante indifferenziato (*WHO non-keratinizing, undifferentiated*) è di gran lunga il tipo più frequente, mentre le forme cheratinizzanti sono molto meno comuni. In virtù di questo predominio dei tipi più radiosensibili e della risposta favorevole, spesso la terapia multimodale (radioterapia + chemioterapia) ha buone possibilità di controllo locale e sopravvivenza, a patto che la diagnosi sia tempestiva.

Il profilo istologico (in termini di tipologia e percentuale di cellule indifferenziate) può influire anche sulle scelte terapeutiche (dose, estensione del campo, uso di chemioterapia intensiva) e sulla stratificazione dei pazienti nei protocolli pediatrici.

Ulteriori istotipi maligni identificati a livello rinofaringeo comprendono:

- Linfoma (prevalentemente a cellule B);
- Melanoma;
- Adenocarcinomi di tipo salivare;
- Sarcomi;
- Metastasi di altri siti.

In questo scenario diventa di fondamentale importanza il ricorso ad immunoistochimica (citocheratine, EMA, marcatori linfoidi, etc.), in particolare nelle forme “poorly differentiated” per confermare l'origine epiteliale. In casi indifferenziati, è utile la ricerca di EBV tramite in situ hybridization per EBER (Epstein-Barr encoded RNAs) per supportare il tipo, soprattutto in regioni di alta endemia.

Di seguito riportiamo la tabella riassuntiva della stadiazione TNM dei tumori del rinofaringe (Nona edizione AJCC, aggiornamento gennaio 2025) ed il raggruppamento in stadi [9].

Categoria	Definizione
T (Tumore primario)	- Tis: carcinoma in situ (stadio 0) - T1: confinato al nasofaringe o esteso a orofaringe/narice senza coinvolgimento parafaringeo significativo - T2: estensione allo spazio parafaringeo e/o tessuti molli contigui (pteroideo mediale/laterale, prevertebrale) - T3: coinvolgimento di ossa del cranio-base e/o seni paranasali - T4: estensione intracranica e/o coinvolgimento nervi cranici, ipofaringe, orbita o fossa infratemporale/spazio masticatorio
N (linfonodi regionali)	- N0: nessuna metastasi linfonodale - N1: metastasi in linfonodi cervicali unilaterali ≤ 6 cm al di sopra della fossa sopraclavare e/o retrofaringei (unilaterale o bilaterale), sempre con dimensioni ≤ 6 cm - N2: metastasi bilaterali cervicali, tutte ≤ 6 cm, sopra la fossa sopraclavare - N3: metastasi in linfonodi > 6 cm e/o con coinvolgimento della fossa sopraclavare, oppure nelle nuove modifiche si include "extranodal extension avanzata" come criterio di N3.
M (metastasi a distanza)	- M0: nessuna metastasi a distanza - M1: metastasi a distanza presente - M1a: fino a 3 lesioni metastatiche - M1b: più di 3 lesioni metastatiche

Stadio	Combinazione TNM
Stadio Ia	T1-T1-2, N0, M0
Stadio Ib	T0-2; N1, M0
Stadio II	T0-T2, N2, M0 oppure T3, N0-N2, M0
Stadio III	T4, qualsiasi N, M0 oppure qualsiasi T, N3, M0
Stadio IVa	qualsiasi T, qualsiasi N, M1a
Stadio IVb	qualsiasi T, qualsiasi N, M1b

TRATTAMENTO DEI TUMORI MALIGNI DEL RINOFARINGE: STRATEGIE MULTIMODALI, CHIRURGIA DI SALVATAGGIO E TERAPIA CON PARTICELLE PESANTI

Il trattamento dei tumori del rinofaringe è, tradizionalmente, di tipo medico, fondato sulla combinazione di chemioterapia e radioterapia, talvolta integrata da tecniche avanzate come la protonterapia o altre forme di radioterapia con particelle pesanti.

Ad oggi, dunque, risulta più corretto parlare di "trattamenti multimodali", termine che descrive un approccio terapeutico integrato che combina più modalità di trattamento, ciascuna con meccanismi d'azione distinti ma complementari, con l'obiettivo di massimizzare l'efficacia antitumorale e minimizzare il rischio di recidiva o progressione della malattia.

Nel contesto dei tumori maligni del rinofaringe, il trattamento multimodale prevede solitamente:

- Chemioterapia (induzione, concomitante e/o di mantenimento)
- Radioterapia (convenzionale, IMRT o con particelle pesanti)
- Chirurgia (in selezionati casi di salvataggio o complicanze locali)

L'obiettivo prefissato è quello del controllo locale (tumore primario e linfonodi) ed eradicazione di malattia a distanza se presente, con massimizzazione della sopravvivenza ma anche minimizzazione delle tossicità tardive, cruciale nei pazienti pediatrici [3;10-12].

CHEMIOTERAPIA

La chemioterapia di induzione viene utilizzata nei casi localmente avanzati (stadi III e IV), con l'obiettivo di ridurre le dimensioni del tumore primitivo prima della RT e migliorare il controllo a distanza. Gli schemi più comuni sono a base di Cisplatino, in associazione a 5-FU; Gemcitabina o Docetaxel (TPF), quest'ultimo meno utilizzato nei bambini per la sua tossicità.

La chemioterapia concomitante (con RT) ha lo scopo di potenziare l'effetto della RT attraverso meccanismi radiosensibilizzanti, ed è basata sulla somministrazione settimanale o tri-settimanale di Cisplatino. Ad oggi il trattamento combinato viene considerato la prima scelta terapeutica in quanto la più efficace. Il ricorso alla chemioterapia adiuvante è previsto solo in alcuni protocolli, attraverso la somministrazione di 2-3 cicli post-RT, ma le evidenze sulla sua reale efficacia sono ancora in evoluzione.

La chemioterapia ha dunque un ruolo fondamentale nel trattamento di questa patologia. Anche se il suo impiego, in combinazione con la radioterapia e all'interno di un gruppo multidisciplinare, consente di ottenere tassi di controllo della malattia elevati. La tossicità è comunque un elemento non trascurabile che deve essere attentamente considerato e monitorato [10-14].

RADIOTERAPIA

La radioterapia rappresenta il trattamento principale per il controllo locale. Nel caso di radioterapia tradizionale (fotoni), la tecnica utilizzata è l'IMRT (Intensity-Modulated-Radiation Therapy) e prevede una dose sul volume primario di 66-70 Gy, associata ad una dose di 60 Gy sui linfonodi coinvolti e di 50-54 Gy sui linfonodi a rischio. Il suo obiettivo è quello di ottimizzare la copertura tumorale, risparmiando strutture critiche (in particolare tronco encefalico ed ipofisi, così come le ghiandole salivari e l'orecchio interno) [3].

L'adroterapia rappresenta un capitolo nuovo e molto interessante nella gestione di questa patologia, specie in età pediatrica, in virtù della netta riduzione degli effetti collaterali che la contraddistingue. In particolare, la protonterapia, che utilizza di picco di Bragg per concentrare la dose sul bersaglio riducendo l'esposizione ai tessuti sani circostanti, ha il notevole vantaggio di ridurre in modo significativo il rischio di neoplasie secondarie e si associa ad una minore tossicità sulle strutture critiche, mantenendo un controllo loco-regionale di malattia sovrapponibile a quello ottenuto con la IMRT [15;16].

I trattamenti con Ioni Carbonio sono ancora oggetto di studio, vengono utilizzati raramente e per lo più in casi selezionati di recidiva o radioresistenza [17].

IMMUNOTERAPIA

L'associazione del carcinoma rinofaringeo con EBV lo rende potenziale bersaglio immunologico. Su questo presupposto si basano gli studi in corso sull'utilizzo di checkpoint inhibitors (anti-Pd1/PD-L1), sull'utilizzo di vaccini anti-EBV, su terapie CAR-T dirette contro antigeni EBV [18-20]. Si tratta di protocolli ancora in fase sperimentale in ambito pediatrico.

CHIRURGIA

Come già detto, il trattamento primario del NPC pediatrico è quasi esclusivamente non chirurgico, basato su chemioterapia e radioterapia, grazie all'elevata radiosensibilità della malattia e all'importanza di preservare le funzioni neurologiche e lo sviluppo anatomico-funzionale del bambino.

Tuttavia, essa mantiene un ruolo limitato ma cruciale in alcune circostanze selezionate, che richiedono una pianificazione altamente specializzata e un approccio multidisciplinare.

Le indicazioni chirurgiche attualmente previste sono:

- Recidiva loco-regionale isolata, resecabile, dopo chemio-radioterapia;
- Malattia residua post-trattamento (in casi selezionati, refrattari alla re-irradiazione);
- Metastasi linfonodali cervicali persistenti (svuotamento linfonodale);
- Complicanze locali (es. necrosi tissutale, fistolizzazione, emorragie).

Dunque, la chirurgia con intento curativo non è indicata come trattamento primario nei bambini, salvo rare eccezioni (adenocarcinomi salivari).

La chirurgia endoscopica transnasale è la tecnica di riferimento in quei rari casi in cui vi sia indicazione, quali le recidive superficiali o la presenza di malattia residua limitata. Sono, invece, ormai considerate obsolete e non raccomandate le tecniche chirurgiche estese, come gli approcci transmandibolari, infratemporali o transpalatali, in virtù della loro alta morbidità e degli effetti devastanti sullo sviluppo craniofacciale.

La rinofaringectomia endoscopica è la rimozione chirurgica del rinofaringe (in toto o parzialmente), eseguita attraverso un approccio endoscopico transnasale. Si tratta di una procedura complessa, per la quale è necessario centralizzare il paziente su centri altamente specializzati in endoscopia avanzata.

Dal punto di vista della tecnica chirurgica, diversi gruppi hanno proposto classificazioni in base all'estensione del tumore recidivato e alle strutture anatomiche coinvolte. Queste suddivisioni aiutano a pianificare l'intervento chirurgico, stimare la fattibilità, i margini chirurgici e il rischio.

Tra le più adottate, riportiamo la classificazione italiana proposta da Castelnuovo et al. [21] che prevede:

- **Type-1 NER:** resezione della parete posteriore del rinofaringe (*posterior nasopharyngeal wall*);
- **Type-2 NER:** estensione superiore fino al seno sfenoidale; coinvolgimento locale più ampio superiormente ma non laterale profondo;
- **Type-3 NER:** approccio transpterigoideo verso il rinofaringe postero-laterale, rimozione delle lamine pterigoidee, della tuba di Eustachio; con controllo di segmenti parafaringeo e petroso della carotide interna (ma tipicamente non rimozione dell'ICA)
- **Bilateral-extended Type-3:** versioni più estese, quando la lesione coinvolge entrambi i lati.

Bisogna, tuttavia, specificare che non vi sono dati specifici per la fascia pediatrica per quanto riguarda la rinofaringectomia endoscopica. Dunque, in età pediatrica, bisogna valutare con estrema cautela qualsiasi estensione, sia per ragioni anatomiche (spazio limitato, crescita ossea, delicatezza tissutale, vicinanza di strutture in sviluppo) sia per la maggiore sensibilità alle complicanze tardive.

Quindi, le classificazioni e i tipi di intervento possono essere utili come modelli da cui partire, ma non si può assumere che siano sempre applicabili in età pediatrica, nella quale è necessario ridurre l'estensione chirurgica rispetto a quanto si potrebbe fare in adulti, privilegiando interventi meno estesi, se compatibili con il controllo oncologico.

Basandosi sui dati presenti in letteratura per la popolazione adulta, e tenendo conto delle peculiarità pediatriche, sono comunque possibili alcune considerazioni/raccomandazioni:

- Nei bambini, preferire NER tipo I o al più II con resezioni posteriori limitate, evitando estensioni laterali profonde o verso la base cranica. Infatti, le manipolazioni ossee così come le rimozioni di strutture di supporto osseo possono avere effetti estremamente negativi sullo sviluppo scheletrico.
- Se l'ottenimento di margini chirurgici negativi è un elemento critico, nel bambino

anche l'aspetto funzionale non deve essere mai sottovalutato. Dunque, accanto al margine chirurgico, va sempre considerato il cosiddetto margine "funzionale", cioè la necessità di non compromettere funzioni fondamentali come udito, deglutizione, fonazione.

- In caso di difetti chirurgici che richiedano il ricorso a lembi vascularizzati, la disponibilità di questi ultimi può risultare ridotta. Nei bambini, infatti, i lembi locali hanno superficie, spessore e mobilità ridotti, e quindi non risultano in grado di coprire adeguatamente i difetti più ampi. Ad esempio, il lembo naso-settale di Hadaad, di grande utilizzo in età adulta, risulta sconsigliato nei soggetti di età inferiore ai 10 anni, perché in questa fase il setto non ha ancora completato il proprio sviluppo e dunque l'area a disposizione per il lembo risulta molto ridotta. Se invece parliamo dei lembi regionali, quelli basati su muscolo temporale, palatino, o buccale, possono non essere ancora completamente sviluppati per garantire una sufficiente vascularizzazione ed un volume adeguato alla ricostruzione; allo stesso tempo possono impattare in modo significativo sullo sviluppo cranio-facciale successivo.

Per quanto riguarda la chirurgia del collo, il ricorso allo svuotamento laterocervicale trova indicazione solamente in circostanze selezionate quali:

- Persistenza linfonodale post-trattamento (malattia residua metabolica o strutturale);
- Recidiva linfonodale isolata;
- Sospetto di linfonodo *non-responder* alla terapia sistemica;
- Biopsia escissionale non diagnostica precedentemente eseguita

Nel contesto pediatrico, l'approccio chirurgico deve essere quanto più conservativo possibile, bilanciando il controllo oncologico con la riduzione delle complicanze funzionali. Nei casi in cui l'estensione linfonodale sia limitata, in assenza di fissità, si opta generalmente per uno svuotamento laterocervicale selettivo che includa i livelli II-IV, con occasionale estensione al V se coinvolto. Nei casi di recidiva linfonodale o malattia residua strutturata e voluminosa, risulta necessario ricorrere ad uno svuotamento laterocervicale radicale modificato, che preveda la conservazione di uno o più tra nervo spinale accessorio, vena giugulare interna, muscolo sternocleidomastoideo. Lo svuotamento radicale è raramente indicato in epoca pediatrica per l'alto impatto funzionale a cui si associa, ed è dunque riservato a casi in cui vi sia diretta infiltrazione delle strutture nobili e vi sia necessità prioritaria di radicalità oncologica.

Anche in questo caso è necessario rimarcare l'importanza di alcuni aspetti tecnici che contraddistinguono la chirurgia pediatrica:

- l'emostasi è di fondamentale importanza, visto il volume ematico limitato;
- nel bambino è maggiore il rischio di aderenze e fibrosi post-chirurgica per la grande reattività cicatriziale;
- danno iatrogeno dei nervi spinale accessorio, frenico e plesso brachiale può determinare un impatto invalidante sulla crescita ossea e muscolare del paziente pediatrico. Da qui l'importanza del monitoraggio nervoso intra-operatorio.

FOLLOW-UP E GESTIONE DELLA TOSSICITÀ

Il follow-up di pazienti pediatrici con carcinoma del rinofaringe è fondamentale non solo per la sorveglianza della recidiva loco-regionale o a distanza, ma anche per il riconoscimento precoce di complicanze tardive, sequele da trattamento (radioterapia, chemioterapia), e aspetti legati allo sviluppo, qualità di vita e funzioni neurologiche. Nei bambini, queste considerazioni assumono maggiore rilievo che negli adulti.

Il follow-up deve essere multidisciplinare, integrato (ORL, radiologia, oncologia pediatrica, endocrinologia etc.), pianificato con protocolli standardizzati e sufficientemente lungo per coprire il rischio residuo di recidiva e delle complicanze [8;22].

In particolare, riportiamo in modo schematico le principali raccomandazioni proposte da Ben-Ami nella consensus europea del 2021 [8]:

Aspetto	Raccomandazione EX-PeRT/PARTNER	Intervallo / frequenza suggerita
Valutazione ORL	Raccomandata regolarmente	Ogni 3- 4 mesi nel primo anno; poi ogni 6 mesi nel secondo-terzo anno; successivamente annuale se stabile
Imaging locale	RM con mdc	Alla fine del trattamento (baseline), poi ogni 6 mesi per primi 1- 2 anni nei casi ad alto rischio; successivamente almeno annuale o su indicazione clinica
Imaging sistemico	PET/CT considerato quando vi è dubbio clinico o per ricerca metastatica residua	Tipicamente al termine del trattamento per valutazione della risposta; poi su sospetto clinico / radiologico
Marcatori virali (EBV DNA plasmatico)	In pazienti con NPC EBV- associato	Misurazione pretrattamento, dopo chemioterapia/terapia; poi a intervalli regolari durante il follow- up (non sempre precisati)
Durata del follow- up	Almeno 5 anni	Follow- up clinico e radiologico intensi- nei primi 3- 5 anni; visite annuali dopo

Dato il rischio elevato di sequele in questa fascia d'età, le raccomandazioni riguardano anche l'aspetto funzionale.

In particolare:

- dal punto di vista endocrinologico, risulta utile l'esecuzione di screening che valutano annualmente la funzione tiroidea, la crescita e la pubertà. In caso di irradiazione del basicranio, deve essere valutato anche il possibile deficit ormonale ipofisario;
- dal punto di vista audiologico, è raccomandabile l'esecuzione di esami audiometrici periodici (6-12 mesi nei primi 1-2 anni poi annuali se normale);
- il monitoraggio neurologico è necessario in soggetti che hanno effettuato RT a sede encefalica/base cranica nel rischio di sviluppare necrosi e disturbi cognitivi;

- dal punto di vista dello sviluppo cranio-facciale è utile monitorare l'insorgere di possibili disformismi del volto/mandibola così come la comparsa di problematiche odontoiatriche [8].

Bisogna infine ricordare che, per quanto il rischio risulti meno elevato in questi tumori rispetto ad altri del distretto testa-collo, è necessaria una sorveglianza di lungo periodo per monitorare l'eventuale insorgenza di neoplasie secondarie ossee o dei tessuti molli nei territori irradiati.

CONCLUSIONI

Il carcinoma rinofaringeo in età pediatrica rappresenta una patologia rara ma clinicamente rilevante, la cui gestione richiede un approccio multidisciplinare altamente specializzato. L'otorinolaringoiatra svolge un ruolo cruciale nella diagnosi precoce, spesso basata su sintomi sfumati ma suggestivi, e nella selezione dei pazienti per eventuali approcci chirurgici complementari o di salvataggio.

Le innovazioni in campo radioterapico, chemioterapico e immunologico, così come lo sviluppo di tecniche endoscopiche e l'introduzione dell'adroterapia, stanno progressivamente modificando il paradigma terapeutico anche in età evolutiva, con l'obiettivo non solo di aumentare la sopravvivenza, ma anche di ridurre le sequele a lungo termine.

Una maggiore consapevolezza della malattia, una più efficace integrazione tra i centri specialistici e l'accesso a protocolli condivisi rappresentano le sfide e le opportunità future per garantire a questi pazienti pediatrici una gestione oncologica sempre più personalizzata e meno gravata da complicanze tardive.

Bibliografia

1. Crasnean E, Nechifor RE, Fodor L, Almășan O, Sollmann N, Ban A, Roman R, Mitre I, Bran S, Onișor F, Dinu C, Băciuț M, Hedeșiu M. Pediatric Versus Adult Nasopharyngeal Cancer in Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Cancers (Basel)*. 2025 Jul 3;17(13):2237. doi: 10.3390/cancers17132237. PMID: 40647533; PMCID: PMC12248756.
2. Lu S, Chang H, Sun X, Zhen Z, Sun F, Zhu J, Wang J, Huang J, Liao R, Guo X, Lu L, Gao Y. Long-Term Outcomes of Nasopharyngeal Carcinoma in 148 Children and Adolescents. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(17):e3445. doi: 10.1097/MD.0000000000003445. PMID: 27124036; PMCID: PMC4998699.
3. Claude L, Jouglar E, Duverge L, Orbach D. Update in pediatric nasopharyngeal undifferentiated carcinoma. *Br J Radiol*. 2019 Oct;92(1102):20190107. doi: 10.1259/bjr.20190107. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31322911; PMCID: PMC6774591.
4. Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiological implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Sep;17(9):2356-65. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0461. PMID: 18768504.
5. Parlak Ş, Gümeler E, Bulut E. Pediatric head and neck rhabdomyosarcoma; the role of MRI in differentiation from other common pediatric malignant head and neck tumors. *Turk J Pediatr*. 2022;64(3):519-530. doi: 10.24953/turkjpmed.2021.4600. PMID: 35899565.
6. Duarte VM, Liu YF, Shapiro NL. Uncommon presentation of a benign nasopharyngeal mass in an adolescent: comprehensive review of pediatric nasopharyngeal masses. *Case Rep Pediatr*. 2013;2013:816409. doi: 10.1155/2013/816409. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23936713; PMCID: PMC3727118.
7. Sultan I, Casanova M, Ferrari A, Rihani R, Rodriguez-Galindo C. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):279-84. doi: 10.1002/pbc.22521. PMID: 20582982.
8. Ben-Ami T, Kontny U, Surun A, Brecht IB, Almaraz RL, Dragomir M, Pourtsidis A, Casanova M, Fresneau B, Bisogno G, Schneider DT, Reguerre Y, Bien E, Stachowicz-Stencel T, Österlundh G, Wygoda M, Janssens GO, Zsiros J, Jehanno N, Brisse HJ, Gandola L, Christiansen H, Claude L, Ferrari A, Rodriguez-Galindo C, Orbach D. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Jun;68 Suppl 4:e29018. doi: 10.1002/pbc.29018. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33844410.
9. Pan JJ, Mai HQ, Ng WT, Hu CS, Li JG, Chen XZ, Chow JCH, Wong E, Lee V, Ma LY, Guo QJ, Liu Q, Liu LZ, Xu TT, Gong XC, Qiang MY, Au KH, Liu TC, Chiang CL, Xiao YP, Lin SJ, Chen YB, Guo SS, Wong CHL, Tang LQ, Xu ZY, Jia YZ, Peng WS, Hu LP, Lu TZ, Jiang F, Cao CN, Xu W, Ma J, Blanchard P, Williams

- M, Glastonbury CM, King AD, Patel SG, Seethala RR, Colevas AD, Fan DM, Chua MLK, Huang SH, O'Sullivan B, Lydiatt W, Lee AWM. Ninth Version of the AJCC and UICC Nasopharyngeal Cancer TNM Staging Classification. *JAMA Oncol.* 2024 Oct 10;10(12):1627-35. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.4354. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2024 Dec 1;10(12):1736. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.6231. PMID: 39388190; PMCID: PMC11581663.
10. Board, PDQ Pediatric Treatment Editorial. "Childhood nasopharyngeal cancer treatment (PDQ®)." *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. National Cancer Institute (US), 2018.
11. Liu W, Tang Y, Gao L, Huang X, Luo J, Zhang S, Wang K, Qu Y, Xiao J, Xu G, Yi J. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents - a single institution experience of 158 patients. *Radiat Oncol.* 2014 Dec 5;9:274. doi: 10.1186/s13014-014-0274-7. PMID: 25477058; PMCID: PMC4264314.
12. Rodríguez-Galindo C, Krailo M, Krasin M, Huang L, McCarville M, Hicks J, Pashankar F, Pappo A. Treatment of Childhood Nasopharyngeal Carcinoma With Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0331 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2019.
13. Yan M, Kumachev A, Siu LL, et al.: Chemoradiotherapy regimens for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* 51 (12): 1570-9, 2015.
14. Casanova M, Özyar E, Patte C, Orbach D, Ferrari A, Veyrat-Follet C, Errihani H, Pan J, Zhang L, Shen L, Grzegorzewski KJ, Varan A. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Feb;77(2):289-98. doi: 10.1007/s00280-015-2933-2. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26666649.
15. Uezono H, Indelicato DJ, Rotondo RL, Sandler ES, Katzenstein HM, Dagan R, Mendenhall WM, Mailhot Vega R, Brennan BM, Bradley JA. Proton therapy following induction chemotherapy for pediatric and adolescent nasopharyngeal carcinoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Dec;66(12):e27990. doi: 10.1002/pbc.27990. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31524334.
16. Lee A, Kitpanit S, Chilov M, Langendijk JA, Lu J, Lee NY. A Systematic Review of Proton Therapy for the Management of Nasopharyngeal Cancer. *Int J Part Ther.* 2021 Jun 25;8(1):119-130. doi: 10.14338/IJPT-20-00082.1. PMID: 34285941; PMCID: PMC8270076.
17. Hu J, Bao C, Gao J, Guan X, Hu W, Yang J, Hu C, Kong L, Lu JJ. Salvage treatment using carbon ion radiation in patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Initial results. *Cancer.* 2018 Jun 1;124(11):2427-2437. doi: 10.1002/cncr.31318. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29579324; PMCID: PMC6001443.
18. Taylor GS, Steven NM. Therapeutic vaccination strategies to treat nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2016 Apr;5(2):23. doi: 10.21037/cco.2016.03.20. PMID: 27121883. Brennan, B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J Rare Dis* 1,

- 23 (2006). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-23>
19. Comoli P, Pedrazzoli P, Maccario R, Basso S, Carminati O, Labirio M, Schiavo R, Secondino S, Frasson C, Perotti C, Moroni M, Locatelli F, Siena S. Cell therapy of stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous Epstein-Barr virus-targeted cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 10;23(35):8942-9. doi: 10.1200/JCO.2005.02.6195. Epub 2005 Oct 3. PMID: 16204009.
 20. Huang J, Fogg M, Wirth LJ, Daley H, Ritz J, Posner MR, Wang FC, Lorch JH. Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy for recurrent, metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2017 Jul 15;123(14):2642-2650. doi: 10.1002/cncr.30541. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28222215.
 21. Castelnovo P, Nicolai P, Turri Zanon M, Battaglia P, Bolzoni Villaret A, Gallo S, Bignami M, Dallan I. Endoscopic endonasal nasopharyngectomy in selected cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(3):424-30. doi:10.1177/0194599813493073.
 22. AIEOP. Studio osservazionale retrospettivo e prospettico su pazienti pediatrici affetti da tumore raro (Protoc. AIEOP TREP_00001). Clinica Pediatrica, Università di Udine; 2022.

CAPITOLO 4

Neuroblastoma

Neuroblastoma (<i>Maria Antonietta De Ioris, Chiara Sogaro, Franco Locatelli</i>)	47
Introduzione	47
Epidemiologia del neuroblastoma	47
Eziologia e fattori di rischio	47
Presentazione clinica	48
Neuroblastoma della regione testa collo	48
Diagnosi	49
Laboratorio	49
Diagnostica per immagini	50
Diagnostica molecolare	52
Caratterizzazione istologica	52
Terapia	58
Strategia terapeutica	58
Neuroblastoma ad alto rischio	58
Chemioterapia di induzione	58
Terapia di consolidamento	58
Chirurgia	59
Radioterapia	59
Terapia di mantenimento.....	60
Neuroblastoma a rischio basso e intermedio	60
Neuroblastoma a rischio basso	61
Neuroblastoma a rischio intermedio	61

Prognosi	61
Bibliografia	63

NEUROBLASTOMA

Maria Antonietta De Ioris¹, Chiara Sogaro¹, Franco Locatelli^{1,2}

¹ *Area Oncoematologia Pediatrica, Terapia Cellulare, Genica e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

² *Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia del Neuroblastoma

Il neuroblastoma è una neoplasia maligna di origine neuroectodermica, derivante dalle cellule della cresta neurale, da cui origina il sistema nervoso simpatico. Costituisce il tumore solido extracranico più frequente dell'età pediatrica, rappresentando circa il 7-8% di tutte le neoplasie infantili e il 28% dei tumori diagnosticati nella prima infanzia. L'incidenza stimata è di circa un caso ogni 7.000 nati vivi, con un numero annuale di nuove diagnosi pari a circa 1.500 in Europa e 700 negli Stati Uniti e in Canada.

Nel 90% dei casi la diagnosi viene posta entro i 5 anni di età, con un'età mediana alla diagnosi di circa 17 mesi. Si osserva inoltre una leggera predominanza nel sesso maschile, con un rapporto maschi:femmine di circa 2:1.

Indipendentemente dall'età del paziente, il neuroblastoma è responsabile di circa il 12% dei decessi per neoplasia nei bambini di età inferiore ai 15 anni.

La sede di insorgenza più frequente è quella addominale, interessata in circa il 75% dei casi, con localizzazione prevalentemente a carico della midollare del surrene o dei gangli simpatici retroperitoneali. Seguono, per frequenza, le localizzazioni toraciche (circa 15%), mentre una minoranza dei casi (circa 7%) origina dalle regioni della testa-collo o da quella pelvica.

La localizzazione metastatica nella regione testa-collo risulta essere circa tre volte più frequente rispetto alla localizzazione primitiva. Si stima, complessivamente, che circa un quarto dei pazienti affetti da neuroblastoma presenti un interessamento della regione testa-collo, sia esso di natura primitiva o secondaria [7].

1.2 Eziologia e Fattori di rischio

L'eziologia del neuroblastoma rimane, ad oggi, in larga parte non chiarita. Tuttavia, diversi studi epidemiologici hanno evidenziato un possibile incremento dell'incidenza associato all'esposizione a sostanze tossiche ambientali, tra cui pesticidi, piombo e derivati del petrolio.

Circa l'1-2% dei casi di neuroblastoma presenta una forma familiare. Le principali mutazioni germinali identificate in tale contesto comprendono:

- **ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase):** mutazioni puntiformi attivanti del gene *ALK*,

che codifica per una tirosina chinasi, sono responsabili di circa il 75% dei casi familiari. Inoltre, alterazioni somatiche dello stesso gene sono state riscontrate in circa il 9% dei casi sporadici di neuroblastoma.

- **PHOX2B (Paired Like Homeobox 2B):** mutazioni missense, in particolare *R100L* e *R141G*, sono state associate al 5-10% dei casi familiari. Tali alterazioni determinano una perdita di funzione del fattore di trascrizione PHOX2B, essenziale per la corretta differenziazione delle cellule derivate dalla cresta neurale.

Tra le anomalie genetiche correlate alla forma familiare del neuroblastoma si segnalano, inoltre, la delezione dei loci cromosomici *1p36* e *11q14-23*, nonché la presenza di sindromi genetiche complesse quali la sindrome di Li-Fraumeni, la sindrome di Noonan, la sindrome di Costello e la sindrome di Beckwith-Wiedemann.

2. PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica del neuroblastoma risulta variabile e strettamente correlata alla sede del tumore primitivo, nonché alla presenza di eventuali metastasi.

Nei casi in cui la neoplasia abbia origine in sede addominale, il quadro clinico si caratterizza frequentemente per una massa palpabile, che in genere supera la linea mediana, associata a dolore addominale e, nei casi più gravi, a occlusione intestinale.

Nei pazienti con forme metastatiche, il quadro clinico appare solitamente compromesso, con un aspetto "*ill appearing*", febbre, dolori ossei e calo ponderale. Può essere osservata la presenza di anemia, leucopenia e piastropenia in caso di coinvolgimento del midollo osseo o come effetto legato al quadro infiammatorio sistemico.

Raramente, nel 2-4% dei casi, possono verificarsi sindromi paraneoplastiche, tra cui la diarrea associata alla secrezione anomala di peptide vasoattivo intestinale (VIP), nonché la sindrome opsoclono-mioclono-atassia (OMAS), che si manifesta con movimenti saccadici involontari, mioclono dei muscoli scheletrici e atassia cerebellare, legati alla produzione di anticorpi antineurali. Inoltre, a causa dell'elevata secrezione di catecolamine (noradrenalina e adrenalina), si possono riscontrare fenomeni di ipertensione secondaria, diaforesi eccessiva, ipoglicemia e tachicardia.

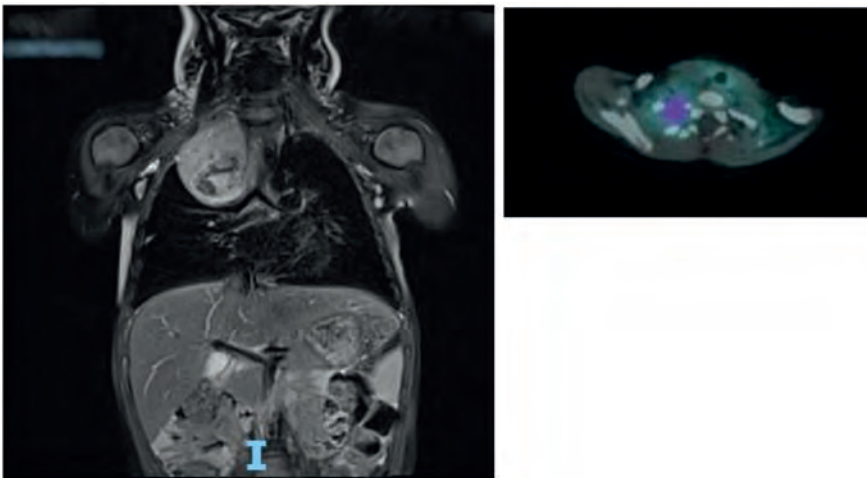
2.1 Neuroblastoma della Regione Testa Collo

Il neuroblastoma con localizzazione cervico-toracica può manifestarsi con una varietà di segni e sintomi clinici, correlati prevalentemente alla compressione o infiltrazione delle strutture anatomiche adiacenti. Tra i principali si annoverano:

- Distress respiratorio, conseguente alla compressione e dislocazione delle vie aeree da parte della massa neoplastica.
- Sindrome della vena cava superiore, dovuta a ostruzione parziale o completa del flusso venoso della vena cava superiore, con conseguente edema a mantellina, difficoltà respiratoria e cefalea.
- Sindrome di Horner, causata da infiltrazione o compressione della catena simpatica cervicale, caratterizzata da ptosi palpebrale, miosi e anidrosi omolaterali.
- Paralisi delle corde vocali, evenienza rara, determinata dall'interessamento del nervo laringeo ricorrente.

Il neuroblastoma può, inoltre, coinvolgere le strutture ossee dello splancnocranio e del neurocranio. Nello specifico, in caso di interessamento dei seni paranasali il paziente lamenta epistassi e sensazione di ostruzione nasale. L'interessamento delle ossa periorbitarie, invece, può condurre alla comparsa del caratteristico “segno degli occhi da procione”, con ecchimosi ed edema periorbitale [1]. Data la frequente vicinanza del tumore primitivo alla colonna vertebrale, è possibile osservare un'estensione intraspinale del processo neoplastico con conseguente compressione midollare. Tale condizione può manifestarsi con dolore neuropatico, deficit sensitivo-motori, alterazioni sfinteriche e, nei casi più gravi, con quadro clinico di mielopatia trasversa.

Caso clinico 1: Neuroblastoma L2 a localizzazione mediastinica alta, MYCN non amp, > 18 mesi, NCA, gruppo istologico sfavorevole sec. INPC, MIBG-avid. Il paziente all'esordio ha presentato sintomatologia compatibile con sindrome di Bernard-Horner. All'imaging, si osserva infatti lesione ad epicentro nel mediastino posteriore estesa in sede paravertebrale destra da D2 a D6. La massa impronta il tronco arterioso brachiocefalico e mostra rapporti di contiguità con il versante posteriore della trachea e la parete laterale destra dell'esofago. Presenta, inoltre, una propagine che contatta il neuroforame destro in corrispondenza di D2.



3. DIAGNOSI

La diagnosi di neuroblastoma viene posta sulla base del dato istologico combinato con il profilo biochimico e l'imaging. [14]

3.1 Laboratorio

Data l'origine del neuroblastoma dalle cellule della cresta neurale, si osserva frequentemente la persistenza dell'espressione degli enzimi coinvolti nel metabolismo delle catecolamine. I principali prodotti di degradazione di epinefrina, norepinefrina e dopamina sono l'acido vanilmandelico (VMA) e l'acido omovanillico (HVA). Elevati livelli di catecolamine urinarie sono riscontrati nel 75% dei casi di neuroblastoma e costituiscono un ausilio nell'iter diagnostico. Correlano negativamente con la prognosi in termini di event free survival (EFS).

Valori elevati di LDH (lattato deidrogenasi) e di ferritina presentano anch'essi significato prognostico e possono essere utilizzati in contesti a risorse limitate per stratificare il rischio.

L'esecuzione di un esame emocromocitometrico permette di avere un'immagine indiretta del quadro di interessamento midollare e dello stato di infiammazione sistemica. È fondamentale valutare la funzionalità renale prima dell'avvio di qualsiasi trattamento. Lo studio della funzionalità epatica (bilirubina diretta e indiretta, transaminasi, fosfatasi alcalina e prove emogeniche) permette di valutare eventuale compromissione epatica da infiltrazione metastatica. Infine, è importante escludere una sindrome da lisi tumorale.

3.2 Diagnostica per Immagini

Nel sospetto di un neuroblastoma addominale, l'ecografia costituisce generalmente l'indagine di primo livello, grazie alla sua rapidità, non invasività e assenza di radiazioni ionizzanti. La TC e la RM forniscono informazioni più dettagliate sull'estensione locale della neoplasia e sull'eventuale coinvolgimento metastatico, risultando fondamentali ai fini della stadiazione.

La scintigrafia con 123I-metaiodobenzilguanidina (MIBG) è un'indagine funzionale considerata standard of care nella diagnosi e nella stadiazione del neuroblastoma, con una sensibilità pari al 90% e una specificità del 99% [14]. Il tracciante 123I-MIBG è un analogo radiomarcato della norepinefrina in grado di penetrare nelle cellule che esprimono il trasportatore delle catecolamine (hNET).

Data l'elevata specificità della metodica, l'identificazione di un sito inequivocabilmente positivo alla MIBG è di per sé sufficiente per definirlo come metastasi. In presenza di reperti dubbi, è indicata l'esecuzione di una biopsia del sito sospetto o, in alternativa, di ulteriori esami di imaging (radiografia o risonanza magnetica).

Le sedi di captazione fisiologica del 123I-MIBG comprendono le ghiandole salivari, il miocardio, il fegato, l'intestino e il tessuto adiposo bruno; l'eliminazione avviene prevalentemente per via urinaria.

Nei casi di tumori non MIBG-avidi (circa il 10% dei casi), è indicato il ricorso alla tomografia a emissione di positroni (PET) con fluorodesossiglucosio (FDG). Le lesioni che risultano FDG-avide ma non MIBG-avide devono essere confermate mediante indagine istologica. Le principali sedi di fisiologica captazione del FDG sono l'encefalo, il miocardio, il fegato e il tessuto adiposo bruno; anche in questo caso, l'escrezione avviene tramite le vie urinarie.

Le indagini funzionali dovrebbero essere eseguite sia alla diagnosi sia durante il follow-up, poiché consentono l'individuazione di eventuali recidive o progressioni di malattia, permettendo di studiare anche la malattia minima residua.

Gli score semi-quantitativi basati sulle immagini MIBG sono stati integrati nella pratica clinica al fine di ottenere informazioni prognostiche al momento della diagnosi e di quantificare la risposta terapeutica del paziente. Attualmente sono disponibili diversi sistemi di punteggio che presentano caratteristiche metodologiche simili.

Il primo metodo proposto è stato quello sviluppato presso il Curie Institute (Curie score), che prevede la suddivisione dello scheletro in differenti settori anatomici. A ciascun

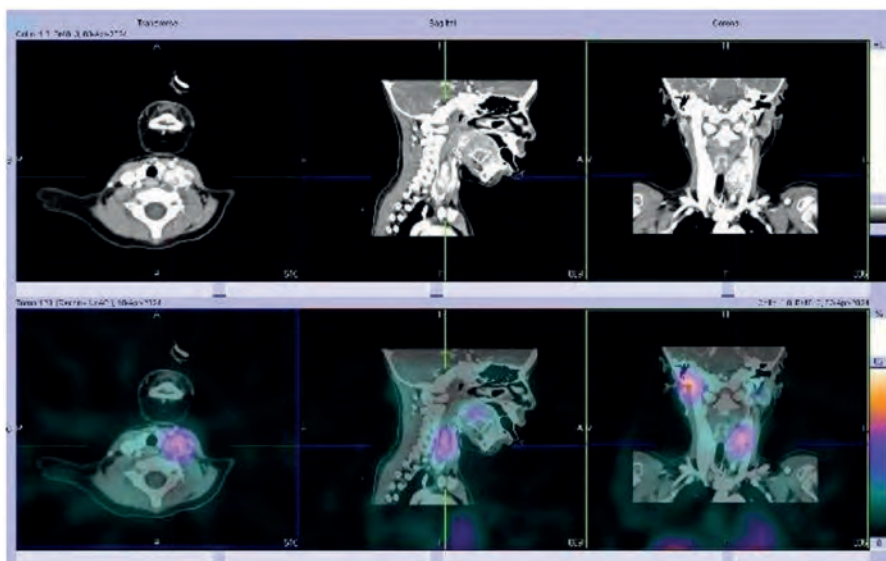
settore viene attribuito un punteggio in base all'estensione delle metastasi (numero e distribuzione) e all'intensità dell'uptake del radiocomposto, generando così due punteggi distinti: uno relativo all'estensione metastatica e uno all'intensità di captazione. Tale metodo presenta un'elevata riproducibilità inter-osservatore, superiore al 90%.

In Europa, il metodo attualmente più utilizzato è il SIOPEN score, che suddivide lo scheletro in 12 settori anatomici. Per ciascun settore, l'estensione e il pattern di interessamento vengono classificati su una scala semi-quantitativa da 0 a 6, come riportato di seguito:

- 0: assenza di coinvolgimento
- 1: presenza di una singola lesione
- 2: due lesioni distinte
- 3: tre lesioni distinte
- 4: più di quattro lesioni distinte
- 5: coinvolgimento diffuso del 50-95% del settore
- 6: interessamento diffuso dell'intero settore

Il punteggio massimo ottenibile è pari a 72. Anche il metodo SIOPEN presenta un'elevata concordanza inter-osservatore, stimata intorno al 95%, rendendolo uno strumento affidabile e ampiamente accettato per la valutazione della malattia metastatica nei pazienti affetti da neuroblastoma.

Caso clinico 2: Neuroblastoma M con primitivo laterocervicale e metastasi in sede osteomidollare, linfonodale e pleurica, > 18 mesi, MYCN non amplificato, gruppo istologico sfavorevole sec. INPC. La lesione, MIBG-avida, è localizzata lungo tutto il fascio vascolo-nervoso del collo a sinistra, con dislocazione e divaricazione della vena giugulare interna e delle arterie carotidi comune, interna ed esterna e dell'arteria vertebrale omolaterali. Inoltre, si osserva dislocazione verso destra della trachea craniale e dello spazio aereo laringeo, di calibro conservato.



3.3 Diagnostica Molecolare

La diagnostica molecolare nel neuroblastoma sta assumendo un ruolo sempre più rilevante nella pratica clinica moderna, poiché consente l'identificazione di specifici fattori prognostici utili per la stratificazione del rischio e la conseguente personalizzazione dell'intensità terapeutica. Inoltre, la caratterizzazione molecolare permette di individuare alterazioni geneticamente “targettabili”, in un'ottica di medicina di precisione sempre più orientata verso un trattamento personalizzato sul singolo paziente.

Circa il 22% dei neuroblastomi presenta amplificazione del gene *MYCN*, alterazione che promuove la proliferazione di cellule indifferenziate e determina una marcata instabilità genomica. I pazienti con *MYCN* amplificato mostrano una event-free survival (EFS) e una overall survival (OS) significativamente inferiori rispetto a quelli privi di tale alterazione; per questo motivo, l'amplificazione di *MYCN* è stata inserita tra i principali criteri di stratificazione del rischio e di modulazione terapeutica [2,3].

Alterazioni del gene *ALK* sono riscontrabili in circa 8-10% dei casi sporadici di neuroblastoma. Sono attualmente in corso studi clinici finalizzati all'introduzione di inibitori di *ALK* (*ALK inhibitors*) negli schemi terapeutici anche in prima linea [4].

Le alterazioni cromosomiche possono manifestarsi sotto forma di iperdiploidia (*DNA index* > 1), condizione associata a prognosi favorevole nei pazienti in età infantile privi di amplificazione di *MYCN*. Al contrario, le “segmental chromosomal aberrations” (SCA) — quali la perdita di 1p, il guadagno di 17q e la perdita di 11q — sono considerate fattori prognostici sfavorevoli [2]. È verosimile che le SCA si associno alla perdita di geni oncosoppressori, quali *ARID1A*, localizzato sul cromosoma 1p, che nel caso specifico si associa ad una perdita dell'inibizione del gene *MYCN*.

Le alterazioni genetiche associate al mantenimento dei telomeri sono frequentemente riscontrate nei neuroblastomi ad alto rischio (HR-NB). I principali meccanismi coinvolti comprendono:

- Iper-espressione di *TERT*, con conseguente up-regolazione della telomerasi, evento che può verificarsi in presenza di un *super-enhancer* posizionato a monte del locus *TERT* per effetto di un riarrangiamento cromosomico;
- Allungamento alternativo dei telomeri (ALT), meccanismo associato principalmente a mutazioni del gene *ATRX*, che rappresenta una delle alterazioni somatiche più frequentemente implicate nei casi di *ALT-associated* neuroblastoma.

3.4 Caratterizzazione Istologica

La diagnosi di neuroblastoma è di tipo istologico e può essere posta sul tumore primitivo, con o senza l'ausilio dell'immunoistochimica, oppure sul midollo osseo qualora vengano inequivocabilmente riscontrate cellule tumorali in associazione a un aumento dei livelli sierici o urinari di catecolamine o dei loro metaboliti. Il coinvolgimento midollare deve essere indagato mediante aspirato midollare e biopsia osteomidollare bilaterali, in considerazione della tipica distribuzione discontinua a “macchia di leopardo” della patologia. Ai fini diagnostici è necessaria l'esecuzione dell'immunoistochimica su campioni midollari; sono inoltre raccomandate tecniche immunocitologiche e/o molecolari per una diagnosi più accurata.

I tumori neuroblastici periferici originano dal sistema nervoso simpatico e appartengono al gruppo dei tumori a piccole cellule blu. La classificazione istologica di riferimento è la International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC), che descrive i tumori neuroblastici periferici in base a tre caratteristiche principali: la quantità di stroma, il grado di maturazione dei neuroblasti e l'indice mitotico-carioeretico (MKI), espresso come numero di nuclei mitotici e di figure di carioressi su 5000 cellule neuroblastiche.

Sulla base di tali criteri si distinguono quattro principali categorie istologiche:

- Ganglioneuroma (*Schwannian stroma-dominant*): maturing, mature
- Ganglioneuroblastoma intermixed (*Schwannian stroma-rich*)
- Ganglioneuroblastoma nodulare (*Schwannian stroma-rich/stroma-dominant e stroma-poor*)
- Neuroblastoma (*Schwannian stroma-poor*): undifferentiated, poorly differentiated, differentiating

Questi gruppi vengono successivamente definiti come istologia favorevole (FH, *favourable histology*) e istologia sfavorevole (UH, *unfavourable histology*) (Tabella 1).

I tumori con istologia favorevole comprendono il ganglioneuroma, il ganglioneuroblastoma e il neuroblastoma differenziato o poco differenziato con MKI basso e diagnosi in età inferiore a 18 mesi. I tumori con istologia sfavorevole includono i neuroblastomi indifferenziati con MKI elevato diagnosticati in età inferiore a 18 mesi o i neuroblastomi differenziati diagnosticati in età inferiore a 5 anni con MKI elevato o intermedio. Nei pazienti di età superiore ai 5 anni, tutti gli istotipi di neuroblastoma sono classificati come a istologia sfavorevole [12].

Tabella 1. International Neuroblastoma Pathology Classification.

International Neuroblastoma Pathology Classification	Tumor description	Original Shimada classification	Prognostic group
Neuroblastoma	Schwannian stroma-poor	Stroma-poor	
Favorable		Favorable	Favorable
< 0.5 years	Poorly differentiating or differentiating and low or intermediate MKI tumor		
1.5 to 5 years	Differentiating and low MKI tumor		
Unfavorable		Unfavorable	Unfavorable
< 1.5 years	Undifferentiated tumor		
	High MKI tumor		
1.5 to 5 years	Undifferentiated or poorly differentiated tumor		
	Intermediate or high MKI tumor		
≥ 5 years	All tumors		
Ganglioneuroblastoma, intermixed	Schwannian stroma-rich	Stroma-rich intermixed (favorable)	Favorable
Ganglioneuroma	Schwannian stroma-dominant		
Maturing		Well-differentiated (favorable)	Favorable
Mature		Ganglioneuroma	
Ganglioneuroblastoma, nodular	Composite Schwannian stroma-rich/stroma-dominant and stroma-poor	Stroma-rich nodular (unfavorable)	Unfavorable

*MKI: mitosis-karyorrhexis index.

3.5 Caratterizzazione del Rischio e Stadiazione

L'International Neuroblastoma Staging System (INSS) rappresenta il primo sistema di

stadiazione del neuroblastoma. Introdotto nel 1986, l'INSS prevedeva una stadiazione post-chirurgica, basata sull'estensione della resezione chirurgica, oltre che su altri parametri quali l'età del paziente, le dimensioni e la sede del tumore, nonché la presenza di metastasi linfonodali o a distanza.

La difficoltà di applicazione di questo sistema nella comparazione tra diversi trial clinici ha reso necessaria l'introduzione di un sistema di stadiazione pre-chirurgico. Già nel 1994, l'International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN) aveva introdotto il concetto di "surgical risk factors", che consentiva di distinguere i tumori locoregionali in resecabili e non resecabili, in maniera indipendente dal sistema INSS [4].

Nel 2004 è stato quindi istituito il Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) [5]. In questo sistema è stato coniato il termine, ispirato all'approccio SIOPEN, di "image-defined risk factors" (IDRFs). La stadiazione basata sull'imaging ha permesso, tramite la centralizzazione delle immagini in centri di riferimento, di ottenere un risultato finale comparabile tra diversi clinical trials. Questo sistema è applicabile sia al momento della diagnosi, sia nelle successive fasi di ri-stadiazione della malattia.

L'INRGSS prevede la suddivisione in tre stadi principali, determinati in base alla presenza di localizzazioni a distanza e alla rilevazione di IDRFs (Tabella 2 e Tabella 3):

Tabella 2. Stadiazione del neuroblastoma sec. INRGSS.

L1	Tumore localizzato che non interessa strutture vitali come definite dall'elenco di IDRFs e che è localizzato ad un compartimento corporeo
L2	Tumore locoregionale con presenza di uno o più IDRFs
M	Tumore metastatico a distanza (ad eccezione dello stadio Ms)
MS	Tumore metastatico in bambini < 18 mesi con metastasi confinate a cute, fegato c/o midollo osseo

Lo stadio Ms ("Special") rappresenta una forma particolare di malattia metastatica che si manifesta in un sottogruppo di pazienti di età inferiore a 18 mesi (inferiore a 12 mesi secondo la classificazione SIOPEN), caratterizzata da metastasi confinate a cute, fegato e/o midollo osseo, con un interessamento midollare inferiore al 10% del totale delle cellule nucleate.

Tabella 4. Elenco dei Life Threatening Symptoms (LTS)

Dolore che richiede terapia con oppioidi	Renali:
Calo ponderale > 10% del peso corporeo	- Compromissione della funzione renale con rialzo della creatinina
Gastrointestinali	- Oliguria o anuria
- Vomito che necessita di posizionamento di sondino nasogastrico o di nutrizione parenterale per garantire gli apporti	Idroureteronefrosi
Respiratori	Epatici:
- Distress respiratorio in assenza di segni di infezione: tachipnea > 60 a.p.m., necessità di ossigenoterapia, supporto ventilatorio	- Alterata funzionalità epatica
Cardiovascolari:	- Segni di coagulazione intravascolare disseminata (CID)
- Ipertensione arteriosa	- Piastrinopenia severa
- Sindrome della vena cava superiore +/- edemi arti inferiori	Alterata funzione sfinterica vescicale o anale

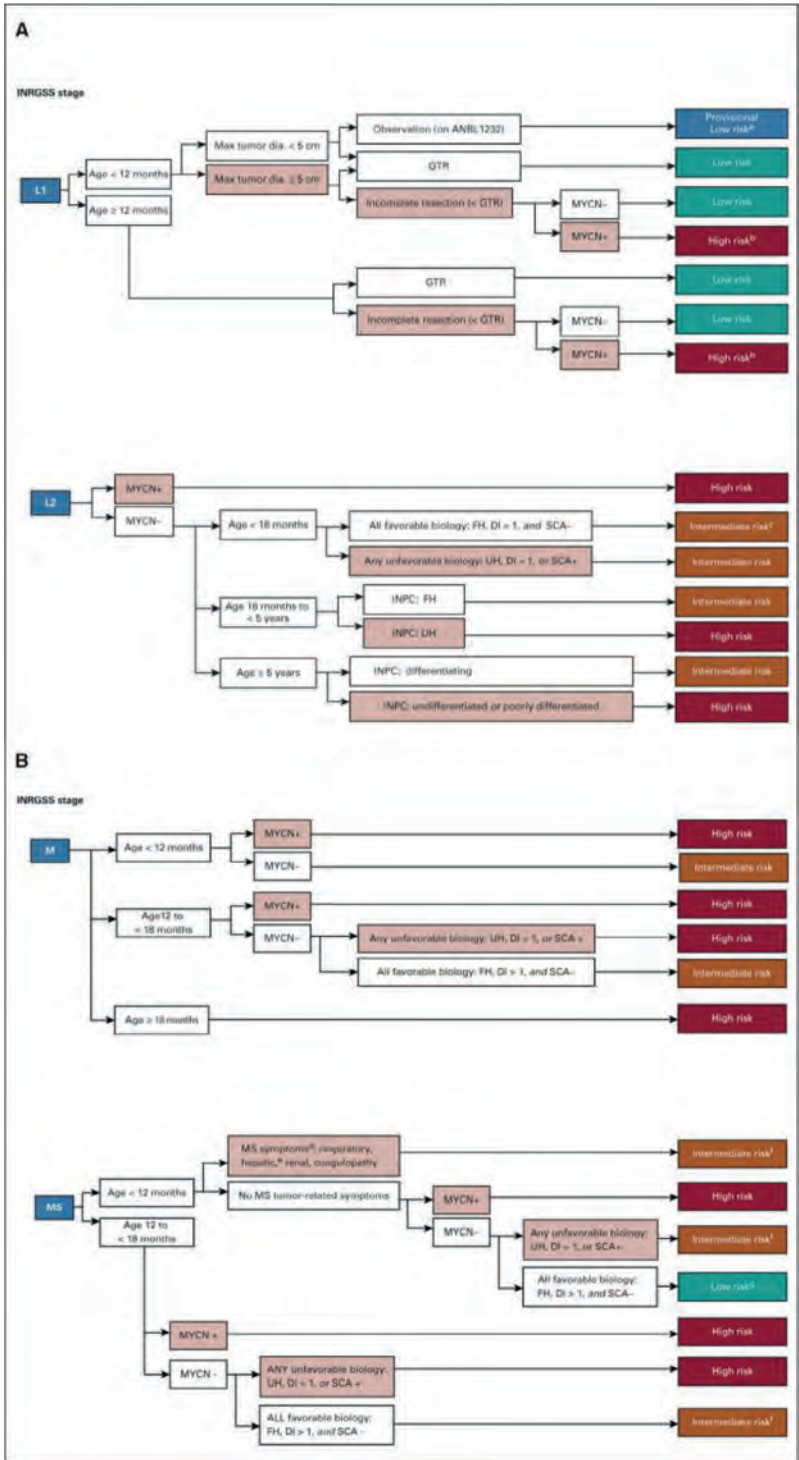
È possibile definire diverse categorie di rischio prendendo in considerazione i parametri sinora elencati, quali la categoria istologica sec INPC, l'età, lo stadio secondo INRGSS, lo status MYCN e le alterazioni cromosomiche (**Tabella 5**).

Tabella 5. International Neuroblastoma Risk Group Staging System.

INRG Stage	Age (months)	Histologic Category	Grade of Tumor Differentiation	MYCN	11q Aberration	Ploidy	Pretreatment Risk Group
L1/L2		GN maturing; GNB intermixed					A Very low
L1		Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA			B Very low
				Amp			K High
L2	< 18	Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA	No		D Low
					Yes		G Intermediate
			Differentiating	NA	No		E Low
					Yes		
	≥ 18	GNB nodular; neuroblastoma	Poorly differentiated or undifferentiated	NA			H Intermediate
				Amp			N High
M	< 18			NA		Hyperdiploid	F Low
	< 12			NA		Diploid	I Intermediate
	12 to < 18			NA		Diploid	J Intermediate
	< 18			Amp			O High
	≥ 18						P High
MS					No		C Very low
				NA	Yes		Q High
	< 18			Amp			R High

Nel 2021 è stata proposta una revisione della stratificazione del rischio nei pazienti affetti da neuroblastoma, che tiene conto della INRGSS e che include in più la presenza di SCA. Dunque, la combinazione di stadio, età, dimensioni della lesione, grado della resezione chirurgica se effettuata, status MYCN, istologia secondo INPC (FH/UH), presenza di alterazioni citogenetiche (DI>1 o SCA) permettono di ottenere una suddivisione dei neuroblastomi in tre categorie di rischio: basso, intermedio e alto. [8] (**Figura 1**)

Figure 1. Revised INRGSS classification



4. TERAPIA

4.1 Strategia Terapeutica

La terapia del neuroblastoma viene modulata in base alla categoria di rischio e può variare da una semplice osservazione clinica, alla chirurgia cito-riduttiva eventualmente associata a chemioterapia a basse dosi, fino a un approccio multimodale intensivo nelle forme ad alto rischio [11]. Pertanto, risulta fondamentale un'accurata valutazione del rischio individuale per ciascun paziente, che consideri in modo integrato le caratteristiche molecolari, l'estensione della malattia, l'impatto clinico e le sedi anatomiche coinvolte. Tale valutazione deve essere ripetuta in caso di recidiva o progressione di malattia, nonché a ogni *time-point* di rivalutazione, poiché eventuali modificazioni delle caratteristiche biologiche o cliniche potrebbero determinare un cambiamento della categoria di rischio e, di conseguenza, richiedere un adattamento del regime terapeutico.

4.2 Neuroblastoma ad alto rischio

La prognosi dei pazienti affetti da neuroblastoma ad alto rischio (HR-NBL) rimane complessivamente negativa nonostante l'approccio terapeutico multimodale, che prevede ad oggi la combinazione di chemioterapia di induzione, terapia locale chirurgica e radioterapica, chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe e terapia di mantenimento con un EFS del 50%.

4.2.1. Chemioterapia di Induzione

La chemioterapia è essenziale nella gestione del neuroblastoma. L'induzione si basa sul duplice concetto di "*time intensity*" e "*dose intensity*". [13]

Sono disponibili diversi schemi di terapia di induzione, tutti basati sul principio di somministrare due o più cicli di chemioterapia comprendenti farmaci con caratteristiche farmacodinamiche simili.

Il gruppo SIOPEN ha dimostrato che un approccio a intervalli ravvicinati, come lo schema rapid COJEC, consente di ottenere un miglioramento della event-free survival (EFS) a 5 anni rispetto ai regimi convenzionali [10, 18].

Nonostante le differenze tra i protocolli terapeutici, si stima che la risposta all'induzione, definita come almeno risposta parziale (PR), si attesti tra il 71% e l'85%. È stato inoltre dimostrato che i pazienti che raggiungono una risposta metastatica completa al termine della fase di induzione presentano una EFS significativamente migliore.

4.2.2. Terapia di Consolidamento

Questo approccio terapeutico si basa sull'infusione di dosi sovramassimali e mieloablativi di chemioterapia, seguita dall'autotrapianto di cellule staminali periferiche autologhe.

Sono disponibili diversi schemi di chemioterapia ad alte dosi.

Nell'ambito dello studio SIOPEN HR-NBL1, il regime di chemioterapia ad alte dosi Bu-LPAM è stato confrontato con il regime standard del COG (CEM), dimostrando una correlazione tra il primo e un miglioramento della event-free survival (EFS). La tossicità ematologica è risultata comparabile tra i due regimi, con una maggiore incidenza

di febbre, infezioni e tossicità renale nel braccio CEM, e una più elevata incidenza di sindrome ostruiva sinusoidale/veno-occlusiva (SOS/VOD) nel braccio trattato con busulfano. La mortalità correlata alla tossicità acuta da trattamento è stata pari al 3% nel braccio BuMel e al 5% nel braccio CEM. [9]

Studi recenti condotti dal COG hanno valutato la possibilità di un regime tandem privo di total body irradiation (TBI-free), dimostrandone la sicurezza in termini di tossicità e un beneficio in termini di EFS [7]. Lo standard of care previsto dallo studio COG NBL1531 consiste in un regime tandem costituito da tiotepa-ciclofosfamide (TC) seguito da carboplatino-etoposide-melfalan (CEM).

Nel trial NB-HR2 [18] è previsto un confronto randomizzato (R-HDC) tra un singolo ciclo di chemioterapia ad alte dosi con Bu-LPAM e un regime tandem di chemioterapia ad alte dosi comprendente un ciclo di tiotepa seguita da un secondo ciclo con Bu-LPAM. Ogni ciclo di chemioterapia ad alte dosi è seguito dalla reinfusione di cellule staminali emopoietiche. La raccolta delle cellule staminali emopoietiche andrebbe effettuata al termine della fase di induzione, o secondo le tempistiche previste dal regime specifico, previa stimolazione con fattore di crescita granulocitario (G-CSF).

4.2.3. Chirurgia

L'obiettivo principale dell'approccio chirurgico è ottenere una resezione tumorale completa con la minima morbidità possibile [7].

Il ruolo della chirurgia risulta limitato prima della fase di induzione, poiché l'intervento prima della chemioterapia si associa a un rischio operatorio maggiore e non comporta un miglioramento dell'outcome complessivo. Pertanto, la procedura chirurgica deve essere eseguita al termine della chemioterapia di induzione o secondo le tempistiche previste dal regime specifico di trattamento. Qualora siano presenti fattori di rischio che lo rendano necessario, l'intervento può essere eseguito anche successivamente alla chemioterapia ad alte dosi.

Il neuroblastoma localizzato in sede testa-collo rappresenta frequentemente una sfida per il chirurgo, in quanto può trovarsi in sedi di difficile accesso o in stretta contiguità con strutture anatomiche critiche, rendendo complessa la resezione completa. In tali circostanze è fondamentale preservare le strutture vitali adiacenti, anche a scapito di una resezione completa del tumore.

Nei tumori localizzati al collo è stata riportata un'incidenza di sequele post-operatorie pari al 9% in alcune coorti di pazienti, comprendenti paralisi delle corde vocali dovuta a lesione del nervo laringeo ricorrente, ipoparatiroidismo iatrogeno, sindrome di Horner iatrogena e tracheomalacia [7,15].

4.2.4. Radioterapia

La radioterapia riveste un ruolo fondamentale nella terapia locale del neuroblastoma in fase post-chirurgica.

Lo standard of care, secondo le raccomandazioni della SIOPEN, prevede la somministrazione di una dose di 21,6 Gy sul letto tumorale.

Negli Stati Uniti è stata introdotta la possibilità di effettuare un *boost* radioterapico in

presenza di malattia residua, come previsto dal protocollo COG ANBL0532. Nell'ambito del protocollo HR-NBL2 [18], nei pazienti con malattia locale residua, è stato invece introdotto un random (R-RTx) tra la radioterapia standard sul letto tumorale alla dose di 21,6 Gy e la stessa associata a un *boost* aggiuntivo di 14,4 Gy.

Il gruppo COG propone, inoltre, l'irradiazione delle lesioni metastatiche persistenti al termine della fase di induzione.

Considerata la frequente localizzazione paravertebrale delle lesioni — incluse quelle cervicali — la radioterapia nel neuroblastoma può comportare un incremento del rischio di bassa statura, correlato all'effetto sull'accrescimento dei corpi vertebrali. Sono attualmente in corso studi volti a valutare l'efficacia di tecniche di schermatura vertebrale per ridurre tale complicanza.

Nei pazienti con localizzazione primitiva del tumore a livello testa-collo, la radioterapia è inoltre associata a un aumentato rischio di cataratta, ipoacusia neurosensoriale, ritardo del neurosviluppo e carie dentale.

È stato infine riportato l'utilizzo di radioterapia iperfrazionata, con dose complessiva di 21 Gy, a scopo palliativo nei pazienti con metastasi scheletriche del cranio, con un profilo di tossicità complessivamente tollerabile. [17]

4.3.5. Terapia di Mantenimento

La terapia di mantenimento prevede l'impiego combinato di un agente differenziante, l'acido 13-cis-retinoico, e di un anticorpo monoclonale anti-GD2, il Dinutuximab beta. L'acido 13-cis-retinoico ha dimostrato la capacità di promuovere la differenziazione dei neuroblasti e di indurne l'apoptosi.

Il Dinutuximab beta è un anticorpo monoclonale chimerico (umano-murino) diretto contro il GD2, un glicolipide espresso in maniera predominante sulle cellule del neuroblastoma. Il legame del farmaco con il suo target determina citotossicità mediata dal complemento e citotossicità cellulo-mediata. Il gruppo COG ha dimostrato la superiorità della terapia di mantenimento con Dinutuximab in associazione ad acido 13-cis-retinoico, interleuchina-2 (IL-2) e GM-CSF, evidenziando un miglioramento significativo della *event-free survival* (EFS) e della *overall survival* (OS), tanto da richiedere l'interruzione precoce del trial per motivi etici, in virtù della marcata efficacia del trattamento sperimentale [16]. Successivamente, è stato tuttavia evidenziato che l'aggiunta di IL-2 non apporta alcun beneficio clinico significativo.

Lo studio SIOPEN pubblicato nel 2020 ha ulteriormente confermato il netto vantaggio in termini di EFS e OS nei pazienti trattati con immunoterapia, con un'EFS a 5 anni pari al 61% rispetto al 46% del gruppo di controllo.

Tra gli effetti collaterali del Dinutuximab beta si annoverano reazioni allergiche e dolore neuropatico; pertanto, è raccomandata un'infusione lenta del farmaco, associata a un'adeguata terapia analgesica di supporto.

4.3 Neuroblastoma a Rischio Basso e Intermedio

La prognosi dei pazienti affetti da neuroblastoma a rischio basso e intermedio si è dimostrata complessivamente eccellente, nonostante la progressiva riduzione dell'intensità

terapeutica adottata negli ultimi anni.

4.3.1 Neuroblastoma a Rischio Basso

Nei neuroblastomi a basso rischio secondo la classificazione aggiornata INRGSS, la strategia terapeutica è modulata in base alla presenza o assenza di IDRF.

Nei casi in cui la lesione risulti priva di IDRFs e la resezione chirurgica up-front possa essere eseguita in sicurezza, senza un rischio significativo di morbidità post-operatoria, è possibile adottare un approccio chemo-free, limitato dunque alla sola chirurgia. La resezione completa del tumore primitivo rappresenta, in questo contesto, un trattamento potenzialmente curativo.

Nei pazienti in cui la presenza di IDRFs renda l'intervento iniziale ad alto rischio, o in presenza di LTS che impongano un trattamento immediato, è indicata la somministrazione di un breve ciclo di chemioterapia solo in presenza di LTS e/o alterazioni molecolari. Tale approccio mira a ridurre il volume tumorale e a favorire la risoluzione dei IDRF, consentendo in un secondo tempo una resezione più sicura e radicale.

In selezionati casi, caratterizzati da assenza di sintomatologia e da ridotte dimensioni della lesione e in assenza di fattori di rischio molecolari, o in alcuni casi di Ms definibili come a basso rischio, può essere adottata una strategia di semplice osservazione clinico-strumentale. Tale approccio si basa su un attento monitoraggio nel tempo, con l'obiettivo di evitare trattamenti non necessari in pazienti con potenziale regressione spontanea della malattia

4.3.2 Neuroblastoma a Rischio Intermedio

I pazienti affetti da neuroblastoma a rischio intermedio vengono invece trattati sempre mediante un approccio multimodale che associa la somministrazione di chemioterapia a basse dosi ad un intervento chirurgico di debulking, finalizzato alla riduzione della massa tumorale residua [6] [15] [4].

La radioterapia locale viene associata in alcuni gruppi di pazienti per ottimizzare il controllo di malattia, nonostante studi europei e statunitensi non siano ancora stati in grado di dirimere il dubbio circa la reale utilità di questo step terapeutico in termini di OS.

La terapia differenziante rappresenta un'ulteriore componente del trattamento dei pazienti con neuroblastoma a rischio intermedio, in quanto associata a una minore incidenza di recidive metastatiche, sebbene siano necessari studi su una casistica più ampia. Il principio attivo impiegato è l'acido 13-cis-retinoico.

5. PROGNOSI

La prognosi del neuroblastoma varia significativamente in funzione delle caratteristiche biologiche e cliniche della malattia, trattandosi di una condizione eterogenea che può manifestarsi con quadri clinici estremamente differenti, spaziando dalla regressione spontanea a forme altamente aggressive con andamento recidivante o refrattario.

Secondo la classificazione di rischio INGRSS revisionata dal COG, i pazienti affetti da

neuroblastoma a basso rischio presentano una event-free survival (*EFS*) e una overall survival (*OS*) a 5 anni rispettivamente pari al 90,7% e al 97,9%, mentre nei casi a rischio intermedio l'*EFS* e l'*OS* a 5 anni risultano pari rispettivamente all'85,1% e al 95,8%.

Il neuroblastoma ad alto rischio rappresenta tuttora una delle principali sfide dell'oncologia pediatrica, poiché, nonostante i progressi terapeutici conseguiti negli ultimi decenni, la prognosi rimane sfavorevole, con una *EFS* a 5 anni del 57,2% e una *OS* a 5 anni del 62,5%. Tuttavia, rispetto ai dati storici, in cui la sopravvivenza globale non superava il 20%, si è registrato un netto miglioramento, a testimonianza dell'efficacia delle strategie terapeutiche moderne e dell'introduzione di approcci terapeutici multimodali e mirati [13].

Bibliografia

1. Alvi, Sameer, et al. "Clinical Manifestations of Neuroblastoma with Head and Neck Involvement in Children." *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 97, June 2017, <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.04.013>.
2. Brodeur, Garrett M. "Neuroblastoma: Biological Insights into a Clinical Enigma." *Nature Reviews Cancer*, vol. 3, no. 3, Mar. 2003, <https://doi.org/10.1038/nrc1014>.
3. Campbell, Kevin, et al. "Association Of MYCN copy Number with Clinical Features, Tumor Biology, and Outcomes in Neuroblastoma: A Report from the Children's Oncology Group." *Cancer*, vol. 123, no. 21, 11 July 2017, pp. 4224-4235, <https://doi.org/10.1002/cncr.30873>. Accessed 9 May 2020.
4. Cecchetto, Giovanni, et al. "Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 33, 20 Nov. 2005, pp. 8483-8489, <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.4661>.
5. Cohn, Susan L., et al. "The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 2, 10 Jan. 2009, <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.6785>.
6. Croteau, Nikke, et al. "Management of Neuroblastoma in Pediatric Patients." *Surgical Oncology Clinics of North America*, vol. 30, no. 2, 1 Apr. 2021, pp. 291-304, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33706901/, <https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.11.010>.
7. Hadjean, Estelle, et al. "Pediatric Head and Neck Germ Cell Tumors: Current Management and Risk of Malignant Transformation." *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 72, no. 7, July 2025, p. e31747, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40312843/, <https://doi.org/10.1002/pbc.31747>.
8. Irwin, Meredith S., et al. "Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report from the Children's Oncology Group." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 29, 10 Oct. 2021, pp. 3229-3241, <https://doi.org/10.1200/jco.21.00278>.
9. Ladenstein, Ruth, et al. "Busulfan and Melphalan versus Carboplatin, Etoposide, and Melphalan as High-Dose Chemotherapy for High-Risk Neuroblastoma (HR-NBL1 /SIOPEN): An International, Randomised, Multi-Arm, Open-Label, Phase 3 Trial." *The Lancet Onc*, vol. 18, no. 4, 2017, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30070-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30070-0).
10. Ladenstein, Ruth, et al. "Randomized Trial of Prophylactic Granulocyte Colony-Stimulating Factor during Rapid COJEC Induction in Pediatric Patients with High-Risk Neuroblastoma: The European HR-NBL1/SIOPEN Study." *Journal of Clin Oncology*, vol. 28, no. 21, 20 July 2010, <https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.3524>.
11. Maris, John M. "Recent Advances in Neuroblastoma." *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 23, 10 June 2010, pp. 2202-2211, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306838/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306838/), <https://doi.org/10.1056/nejmra0804577>.
12. Nakazawa, Atsuko. "Biological Categories of Neuroblastoma Based on the International Neuroblastoma Pathology Classification for Treatment Stratification."

- Pathology International*, 3 Mar. 2021, <https://doi.org/10.1111/pin.13085>.
13. Qiu, Bo, and Katherine K. Matthay. "Advancing Therapy for Neuroblastoma." *Nature Reviews Clinical Oncology*, May 2022, <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00643-z>.
 14. Sharp, Susan E., et al. "MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy." *RadioGraphics*, vol. 36, no. 1, Jan. 2016, <https://doi.org/10.1148/rg.2016150099>.
 15. Strother, Douglas R., et al. "Outcome after Surgery Alone or with Restricted Use of Chemotherapy for Patients with Low-Risk Neuroblastoma: Results of Children's Oncology Group Study P9641." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 15, 20 May 2012, <https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.9990>. Accessed 12 Jan. 2020.
 16. Yu, Alice L., et al. "Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma." *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 14, 30 Sept. 2010, pp. 1324-1334, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3086629/, <https://doi.org/10.1056/nejmoa0911123>.
 17. Zhao, Qin, et al. "Role and Toxicity of Radiation Therapy in Neuroblastoma Patients: A Literature Review." *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 149, May 2020, p. 102924, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102924>.
 18. High-Risk Neuroblastoma Study 2 of SIOP-Europa-Neuroblastoma (SIOPEN) (HR-NBL2), NCT04221035, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris, updated 2025-06-, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221035>

CAPITOLO 5

Tumori a Cellule Germinali della Testa e del Collo

Tumori a Cellule Germinali della Testa e del Collo (*Maria Debora De Pasquale,*

<i>Angela Mastronuzzi</i>)	67
Introduzione.....	67
Epidemiologia	67
Eziopatogenesi	68
Anatomia Patologica	68
Quadro Clinico	69
Diagnostica.....	71
Trattamento.....	72
Prognosi.....	73
Conclusioni.....	74
Bibliografia	75

TUMORI A CELLULE GERMINALI DELLA TESTA E DEL COLLO

Maria Debora De Pasquale¹, Angela Mastronuzzi^{1,2}

¹Area Clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Ematopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

²Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

1. INTRODUZIONE

I tumori a cellule germinali (TCG) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie che originano da cellule pluripotenti capaci di differenziazione somatica e extraembrionale. Sebbene tali tumori si sviluppino più frequentemente a livello gonadico, una porzione significativa (~15–20%) si manifesta in sede extragonadica, tipicamente lungo la linea mediana del corpo, riflettendo il tragitto migratorio primitivo delle cellule germinali durante l'embriogenesi.

Nel contesto pediatrico, i TCG localizzati nella regione testa-collo costituiscono una rara entità clinica, con una prevalenza stimata significativamente inferiore rispetto ad altre sedi extragonadiche, quali il mediastino anteriore, il retroperitoneo e il sacro-coccige. La localizzazione cranio-cervicale pone sfide peculiari in termini di diagnosi differenziale, pianificazione terapeutica e conservazione della funzione.

La conoscenza approfondita di questa entità è fondamentale per i clinici coinvolti nella diagnosi e gestione oncologica pediatrica, in quanto una diagnosi precoce e un corretto approccio terapeutico multimodale possono influenzare in maniera determinante la prognosi, che è in genere favorevole per la maggior parte delle istologie sensibili alla chemioterapia. Tuttavia, la rarità dei TCG della testa e del collo nei bambini ha limitato la disponibilità di dati clinici prospettici, rendendo necessario un approccio sistematico e interdisciplinare per una gestione ottimale.

2. EPIDEMIOLOGIA

I tumori a cellule germinali (TCG) rappresentano circa il 3% di tutte le neoplasie pediatriche. Di questi, la maggioranza si localizza a livello gonadico (ovaie e testicoli), mentre le forme extragonadiche costituiscono circa il 20% dei casi, con distribuzione prevalente in sede mediastinica, sacrococcigea, retroperitoneale e, più raramente, cranio-facciale.

Nel distretto testa-collo, i TCG rappresentano meno dell'1% di tutti i tumori pediatrici e meno del 5% dei TCG extragonadici. Le localizzazioni più documentate includono:

- regione rinofaringea,
- base cranica e regione pineale (sebbene più propriamente intracraniche),
- collo laterale o mediano (si tratta in particolare di teratomi cervicali),
- orbita e massiccio facciale.

Le manifestazioni nei primi anni di vita sono spesso correlate a teratomi congeniti, che

possono essere identificati in epoca neonatale o prenatale tramite imaging ostetrico. I tumori germinali maligni a insorgenza postnatale nella testa e nel collo sono generalmente diagnosticati in bambini tra i 2 e i 10 anni, sebbene la variabilità sia elevata a seconda della sede e dell'istotipo.

La rarità e l'eterogeneità dei TCG nella regione testa-collo richiedono una sorveglianza clinica attenta e un elevato indice di sospetto per evitare ritardi diagnostici, soprattutto in presenza di sintomi persistenti e atipici nel contesto pediatrico.

3. EZIOPATOGENESI

I tumori a cellule germinali derivano da cellule germinali primordiali (PGC, *primordial germ cells*), cellule totipotenti che originano nella parete del sacco vitellino durante la terza settimana di sviluppo embrionale e migrano successivamente lungo la linea mediana verso le creste gonadiche. Durante questo percorso migratorio, è possibile che alcune PGC si arrestino in sedi ectopiche, dove possono persistere in uno stato quiescente e, in condizioni favorevoli, trasformarsi in senso neoplastico.

Le localizzazioni extragonadiche dei TCG, inclusa la testa e il collo, sono pertanto spiegate da una migrazione aberrante o incompleta delle PGC, con successivo impianto e trasformazione clonale in siti non gonadici. Tale ipotesi è supportata dalla distribuzione midline delle localizzazioni tumorali, che riflette il tragitto embriologico delle cellule germinali.

La trasformazione maligna delle PGC è un evento multifattoriale, influenzato da alterazioni genetiche, epigenetiche e microambientali.

In sintesi, l'eziopatogenesi dei TCG della testa e del collo riflette un'interazione complessa tra migrazione embriologica anomala, potenziale oncogenico intrinseco delle PGC e stimoli micro-ambientali permissivi, in un contesto biologico unico e ancora in parte da definire.

4. ANATOMIA PATOLOGICA

I tumori a cellule germinali (TCG) presentano un ampio spettro morfologico e istogenetico, riflettendo la totipotenza delle cellule germinali primordiali. La classificazione istopatologica dei TCG si basa sulle linee di differenziazione predominanti ed è suddivisa, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in forme benigne e maligne.

1. Teratomi

I teratomi sono i TCG più frequentemente riscontrati nella regione testa-collo, soprattutto nei neonati e nei lattanti. Possono essere:

- **Maturi:** composti da tessuti completamente differenziati provenienti da due o tre foglietti embrionali (ectoderma, mesoderma, endoderma). Presentano tipicamente una crescita lenta e comportamento benigno.
- **Imaturi:** contengono componenti neuroectodermiche primitive, con gradi crescenti di immaturità che correlano con il rischio di trasformazione maligna.

Macroscopicamente, i teratomi cervicali si presentano come masse voluminose, multilobulate, spesso con aree cistiche e solide, e possono contenere capelli, cartilagine, ossa, o epitelio intestinale.

2. Tumori maligni non seminomatosi

Sebbene rari nella regione testa-collo, le seguenti istologie possono essere diagnosticate:

- **Tumore del sacco vitellino (YST, endodermal sinus tumor):** tipico dei bambini piccoli (<3 anni), mostra strutture reticolari, papillo-tubulari, e presenza di **corpi di Schiller-Duval**. È caratterizzato da livelli sierici elevati di **alfa-fetoproteina (AFP)**.
- **Carcinoma embrionario:** più aggressivo, con aree solide e pseudoghiandolari, associato spesso ad altri componenti germinali. Può produrre **β-HCG** in modo eterogeneo.
- **Coriocarcinoma:** composto da citotrofoblasti e sinciziotrofoblasti, ad elevata vascularizzazione e potenziale emorragico. Associato a **β-HCG sierico molto elevato**.
- **Tumori misti:** comprendono più istotipi germinali nello stesso tumore, con prevalenza variabile; la prognosi e il trattamento dipendono dalla componente più aggressiva.

3. Seminomi (o Disgerminomi)

Molto rari nei bambini e nella regione cranio-cervicale. Composti da cellule grandi, a citoplasma chiaro, con nucleoli prominenti, associati a infiltrato linfocitario. Possono esprimere **placental alkaline phosphatase (PLAP)** e, occasionalmente, **β-HCG**.

4. Immunoistochimica e marcatori

La diagnosi istopatologica viene supportata dall'immunoistochimica, con un pannello che può includere:

- **AFP:** marker sensibile e specifico per YST.
- **β-HCG:** prodotto da componenti trofoblastiche (coriocarcinoma, carcinoma embrionario).
- **PLAP, OCT3/4, SALL4, CD30, Cytokeratine (CK AE1/AE3):** utili nella caratterizzazione dei diversi sottotipi.

5. Grading e stadiazione

Non esiste un sistema di grading universale per i TCG pediatrici del distretto cranio-cervicale, ma la classificazione dell'im maturità nei teratomi e la presenza di componenti maligne sono fondamentali per guidare la strategia terapeutica.

5. QUADRO CLINICO

I tumori a cellule germinali (TCG) localizzati nella regione della testa e del collo rappresentano una entità rara e spesso diagnosticata tardivamente, a causa della loro

presentazione clinica aspecifica e della localizzazione atipica. La sintomatologia varia in funzione della sede tumorale e delle dimensioni della lesione, con possibili ripercussioni locali e, in rari casi, sistemiche.

5.1 Sintomatologia in base alla localizzazione

Rinofaringe:

I TCG che insorgono nel rinofaringe si manifestano frequentemente con sintomi da compressione e ostruzione delle vie aeree superiori. I pazienti possono presentare ostruzione nasale persistente, rinorrea unilaterale, epistassi ricorrente e alterazioni della voce dovute a coinvolgimento delle corde vocali o del nervo laringeo ricorrente. In casi avanzati, si osservano segni di compromissione respiratoria, russamento e difficoltà nella deglutizione.

Collo:

I tumori a cellule germinali del collo si presentano spesso come masse palpabili, fisse, non dolenti, con progressivo aumento di volume. La localizzazione può interessare le catene linfonodali cervicali, il triangolo sternocleidomastoideo o aree profonde del collo come lo spazio parafaringeo. La compressione di strutture nervose o vascolari può causare disfonia, disfagia e, più raramente, sindromi neurologiche periferiche.

Orbita:

La localizzazione orbitaria è estremamente rara ma può manifestarsi con proptosi, diplopia, dolore oculare e riduzione dell'acuità visiva. L'infiltrazione dei tessuti circostanti e la compressione del nervo ottico determinano un rapido deterioramento delle funzioni visive, rendendo necessario un intervento diagnostico e terapeutico tempestivo.

5.2 Segni d'allarme

La presenza di tumefazioni persistenti e progressive nella testa e nel collo, soprattutto in età pediatrica, deve sempre far sospettare una neoplasia, inclusi i TCG. Segni d'allarme specifici comprendono:

- **Tumefazione visibile o palpabile:** massa solida, a crescita progressiva, non dolente, che non regredisce con terapie antibiotiche o antiinfiammatorie.
- **Ostruzione respiratoria:** difficoltà respiratorie o rumorosità respiratoria dovute a ingombro delle vie aeree superiori.
- **Disfonia:** alterazioni della voce persistenti, che possono indicare coinvolgimento nervoso o compressione delle corde vocali.
- **Epistassi:** sanguinamenti nasali ricorrenti, soprattutto unilaterali e non giustificati da altre cause.

5.3 Sintomi sistemici (rari)

Nei TCG della testa e del collo, i sintomi sistemici sono generalmente poco frequenti e si manifestano principalmente nei casi di malattia avanzata o metastatica. Possono includere febbre, perdita di peso, astenia e sintomi da sindrome da produzione ectopica

di ormoni. Tuttavia, tali manifestazioni sono eccezionali nei pazienti pediatrici con tumori localizzati.

6. DIAGNOSTICA

La diagnosi dei tumori a cellule germinali (TCG) della testa e del collo nei bambini richiede un approccio multidisciplinare e l'utilizzo di strumenti diagnostici specifici per confermare la natura del tumore, definirne l'estensione e pianificare il trattamento più appropriato. La rarità e la variabilità clinica di questi tumori rendono fondamentale una valutazione approfondita, combinando metodiche di imaging, esame istologico e marcatori biologici.

6.1 Imaging

L'imaging gioca un ruolo cruciale nella diagnosi e nella stadiazione dei TCG extragonadici della testa-collo, permettendo la valutazione della localizzazione, dimensioni, estensione loco-regionale e rapporti con le strutture anatomiche adiacenti.

- **Ecografia:**

In prima istanza, l'ecografia rappresenta un esame rapido, non invasivo e privo di radiazioni ionizzanti, particolarmente utile per le masse superficiali del collo e della regione mandibolare. Consente di differenziare masse solide da cistiche e di valutare l'eco-struttura tumorale, oltre a indirizzare eventuali procedure di agoaspirato o biopsia eco-guidata.

- **Tomografia Computerizzata (TC):**

La TC è spesso utilizzata per la valutazione delle strutture ossee e dei tessuti molli nella regione testa-collo. Fornisce immagini ad alta risoluzione che permettono di identificare l'invasione di strutture ossee, cavità nasali, seni paranasali e base cranica. È particolarmente indicata nella definizione dei rapporti tumorali in preparazione chirurgica.

- **Risonanza Magnetica Nucleare (RMN):**

La RMN rappresenta lo standard per la valutazione dei TCG in regione testa-collo, grazie alla sua superiore capacità di differenziazione dei tessuti molli e all'assenza di radiazioni ionizzanti, fattore cruciale in età pediatrica. La RMN consente di definire l'estensione intracranica, il coinvolgimento dei nervi cranici, e la relazione con le strutture vascolari. Le sequenze con contrasto potenziato migliorano la distinzione tra tumore e tessuti circostanti.

6.2 Biopsia: importanza della diagnosi istologica

La diagnosi definitiva di TCG richiede l'esame istologico, ottenuto tramite biopsia della massa tumorale. La biopsia deve essere eseguita con tecnica adeguata, per garantire un campione rappresentativo, minimizzando il rischio di contaminazione delle sedi chirurgiche e facilitando la pianificazione terapeutica. L'analisi istopatologica permette di classificare il tumore secondo la classificazione WHO (Organizzazione Mondiale della Sanità), differenziando tra teratomi maturi, immaturi, seminomi, carcinomi embrionali, tumori del sacco vitellino e coriocarcinomi. Questo è fondamentale per la scelta

terapeutica e la prognosi.

6.3 Marcatori sierici

I marcatori tumorali sierici rappresentano un complemento diagnostico imprescindibile nella gestione dei TCG, sia per la conferma diagnostica sia per il monitoraggio della risposta al trattamento.

- **Alfa-fetoproteina (AFP):**
Elevata principalmente nei tumori del sacco vitellino e in alcuni teratomi immaturi, l'AFP è un marker altamente sensibile nei TCG non seminomatosi. Un valore sierico elevato è suggestivo di malattia attiva e può essere utilizzato per valutare la risposta terapeutica e la recidiva.
- **Beta-gonadotropina corionica umana (β -HCG):**
Tipica di coriocarcinomi e di alcuni carcinomi embrionali, la β -HCG è un altro importante marker sierico che può indicare presenza di cellule trofoblastiche all'interno del tumore.
- **Fosfatasi alcalina placentare (PLAP):**
Usata soprattutto nella diagnosi dei seminomi, la PLAP può essere rilevata nel sangue e nei tessuti tumorali, contribuendo alla diagnosi differenziale.

6.4 Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale dei TCG della testa e del collo nei bambini deve includere altre neoplasie pediatriche con caratteristiche cliniche e radiologiche sovrapponibili, tra cui:

- **Linfomi:**
Particolarmente i linfomi non-Hodgkin, che possono manifestarsi come masse cervicali rapidamente progressive. La loro diagnosi richiede l'analisi immunoistochimica specifica.
- **Rabdomiosarcomi:**
Tumori mesenchimali maligni frequenti nei bambini, spesso localizzati in sedi testa-collo, con presentazione clinica simile a masse solide infiltranti.
- **Altri tumori solidi pediatrici:**
Includono neuroblastomi, tumori neuroectodermici primitivi (PNET), e altri sarcomi, che devono essere esclusi attraverso un'accurata analisi istopatologica e marcatori specifici.

7. TRATTAMENTO

Il trattamento dei TCG della testa e del collo nei bambini richiede un approccio multidisciplinare che coinvolge chirurghi, oncologi pediatrici, radioterapisti e radiologi.

7.1 Approccio multidisciplinare

La complessità anatomico-funzionale della regione testa-collo e la necessità di preservare qualità di vita e funzionalità impongono un lavoro coordinato tra specialisti per personalizzare il trattamento.

7.2 Chirurgia

La chirurgia rappresenta il trattamento di prima linea nei tumori benigni o in quelli localizzati con margini reseccabili. Gli obiettivi principali sono l'asportazione completa del tumore preservando strutture nervose e vascolari vitali. Tuttavia, la chirurgia può essere limitata in tumori estesi o infiltranti, dove l'approccio chirurgico potrebbe comportare morbidità significativa.

7.3 Chemioterapia

Per i TCG maligni, la chemioterapia rappresenta il cardine terapeutico. Il regime standard di prima linea è il **PEB** (cisplatino, etoposide, bleomicina), che ha dimostrato alta efficacia con tassi di risposta elevati. La chemioterapia è impiegata sia come terapia neoadiuvante per ridurre le dimensioni tumorali pre-chirurgia, sia come trattamento post-operatorio in caso di malattia residua o metastatica.

7.4 Radioterapia

L'impiego della radioterapia è generalmente limitato a casi selezionati, soprattutto in presenza di malattia residua non reseccabile o recidive. Vista la sensibilità delle strutture nervose e dei tessuti in sviluppo nei bambini, la radioterapia deve essere dosata con attenzione per minimizzare gli effetti collaterali a lungo termine.

7.5 Follow-up e monitoraggio

Il monitoraggio post-trattamento prevede visite cliniche periodiche, imaging di controllo e dosaggio seriale dei marcatori sierici (AFP, β -HCG) per la rilevazione precoce di recidive. La durata del follow-up è generalmente prolungata, fino a diversi anni dopo la fine della terapia.

8. PROGNOSI

I tumori a cellule germinali della testa e del collo nei bambini presentano generalmente una prognosi favorevole se diagnosticati precocemente e trattati adeguatamente.

- **Tasso di sopravvivenza globale:** I protocolli terapeutici multidisciplinari hanno portato a tassi di sopravvivenza a 5 anni superiori all'85-90% nei tumori maligni, con risultati ancora migliori nei tumori benigni o a basso grado come i teratomi maturi.
- **Fattori prognostici:** Prognosi migliore si associa a tumori localizzati, assenza di metastasi, livelli sierici di marcatori tumorali nei limiti normali dopo trattamento e completa asportazione chirurgica.
- **Importanza della diagnosi precoce:** Ritardi diagnostici e malattia avanzata all'esordio peggiorano la prognosi.
- **Complicanze a lungo termine:** Gli effetti tardivi della terapia, in particolare della chemioterapia e radioterapia, richiedono un'attenta sorveglianza a lungo termine, inclusi controlli endocrinologici, neurologici e funzionali.

9. CONCLUSIONI

I tumori a cellule germinali della testa e del collo rappresentano una patologia rara ma di rilevante importanza clinica in età pediatrica. La complessità diagnostica e terapeutica impone:

- L'adozione di un percorso diagnostico integrato che comprenda imaging avanzato, marcatori tumorali e conferma istopatologica.
- Un trattamento multidisciplinare personalizzato che bilanci l'efficacia oncologica con la preservazione della qualità di vita.
- Un follow-up prolungato per la prevenzione e la gestione delle recidive e delle complicanze a lungo termine.

Grazie ai progressi diagnostici e terapeutici, la prognosi per i bambini affetti da TCG della testa e del collo è generalmente eccellente, evidenziando la necessità di una diagnosi tempestiva e di un approccio clinico-specialistico dedicato.

Bibliografia

1. Andrews, P. W. (2002). *From teratocarcinomas to embryonic stem cells*. Philosophical Transactions of the Royal Society B, 357(1420), 405–417. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.1030>
2. Cushing, B., et al. (2004). *Germ cell tumors*. In: Pizzo, P. A., & Poplack, D. G. (Eds.), Principles and Practice of Pediatric Oncology (5th ed., pp. 1071–1101). Lippincott Williams & Wilkins
3. Davidoff, A. M. (2012). *Pediatric extracranial germ cell tumors*. Surgical Oncology Clinics of North America, 21(1), 223–240. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2011.08.010>
4. Dehner, L. P., & Hill, D. A. (2011). *Germ cell tumors in childhood and adolescence*. In: Stocker, J. T., & Dehner, L. P. (Eds.), Pediatric Pathology (3rd ed., pp. 895–935). Lippincott Williams & Wilkins.
5. Fletcher, C. D. M., et al. (2013). *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone* (4th ed.). IARC Press.
6. Frazier, A. L., & Amatruda, J. F. (2015). *Germ Cell Tumors*. In: Orkin, S. H., et al. (Eds.), Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood (8th ed.). Elsevier.
7. Göbel, U., Schneider, D. T. (2004). *Current strategies in the diagnosis and treatment of malignant germ cell tumors*. Current Opinion in Pediatrics, 16(1), 57–64. <https://doi.org/10.1097/00008480-200402000-00011>
8. Hill, G. S., et al. (2023). *Mature Teratoma of the Middle Ear in a Child*. Otol Neurotol, 44(1), e48–e50. <https://doi.org/10.1097/MAO.00000000000003708>
9. Lawrence, A., et al. (2023). *Oropharyngeal Teratoma*. Cureus, 15(7), e42578. <https://doi.org/10.7759/cureus.42578>
10. Liaqat, N., et al. (2023). *Congenital Immature Grade III Teratoma of the Neck*. Cureus, 15(8), e44373. <https://doi.org/10.7759/cureus.44373>
11. Looijenga, L. H. J., et al. (2006). *Molecular biology of germ cell tumors*. Pathology, 38(4), 302–313. <https://doi.org/10.1080/00313020600806204>
12. Looijenga, L. H. J., et al. (2011). *Dissecting the molecular pathways of germ cell tumor pathogenesis*. International Journal of Andrology, 34(4pt2), e234–e251. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01200.x>
13. Marina, N. M., et al. (2010). *Pediatric germ cell tumors*. In: Pizzo, P. A., Poplack, D. G. (Eds.), Principles and Practice of Pediatric Oncology (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
14. Oosterhuis, J. W., & Looijenga, L. H. J. (2005). *Testicular germ-cell tumours in a broader perspective*. Nature Reviews Cancer, 5(3), 210–222. <https://doi.org/10.1038/nrc1568>
15. Palmer, R. D., et al. (2008). *Gene expression of malignant germ cell tumors*. The Journal of Pathology, 215(3), 447–455. <https://doi.org/10.1002/path.2382>
16. Poynter, J. N., et al. (2010). *Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients*. Cancer, 116(20), 4882–4891. <https://doi.org/10.1002/cncr.25454>

17. Rescorla, F. J. (2012). *Pediatric germ cell tumors*. Seminars in Pediatric Surgery, 21(1), 51–60. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2011.10.007>
18. Rogers, H. A., et al. (2016). *Intracranial germ cell tumors*. Child's Nervous System, 32(7), 1167–1177. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3102-1>
19. Schneider, D. T., et al. (2001). *Clinical impact of biological risk factors*. Journal of Clinical Oncology, 19(6), 2010–2018. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.6.2010>
20. Schneider, D. T., et al. (2004). *Epidemiologic and clinical characteristics*. British Journal of Cancer, 90(9), 1789–1797. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601755>
21. Schneider, D. T., et al. (2004). *Immunohistochemical expression of diagnostic markers*. American Journal of Surgical Pathology, 28(10), 1366–1371. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000136543.48104.3a>
22. Som, P. M., & Curtin, H. D. (2011). *Head and Neck Imaging* (5th ed.). Mosby Elsevier.
23. Suttle, T. K., & Els, T. (2023). *Massive mature cystic teratoma of the head and neck*. BMJ Case Rep, 16(4), e252587. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-252587>
24. Ulbright, T. M. (2005). *Germ cell tumors of the gonads*. Modern Pathology, 18(S2), S61–S79. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800310>
25. Ulbright, T. M., & Young, R. H. (2004). *Germ cell tumors of the gonads*. Modern Pathology, 17(3), 309–324. <https://doi.org/10.1038/modpathol.380005>
26. WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2022). *WHO Classification of Tumours: Paediatric Tumours* (5th ed., Vol. 2). IARC Press. ISBN: 9789283245143

CAPITOLO 6

Tumori Odontogeni

Tumori Odontogeni (<i>Mario Zama, Urbano Urbani, Giorgio Spuntarelli</i>)	79
Introduzione.....	79
Tumore Adenomatoide Odontogeno (AOT)	81
Ameloblastoma Unicistico (UA)	82
Odontoma	83
Primordial Odontogenic Tumour (POT)	84
Ameloblastic Fibroma (AF)	84
Odontogenic Fibroma (OF)	85
Odontogenic Myxoma (OM)	86
Odontogenic Sarcomas (OS)	87
Bibliografia	89

TUMORI ODONTOGENI

Mario Zama, Urbano Urbani, Giorgio Spuntarelli

U.O.C. Chirurgia Plastica e Maxillo-Facciale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

INTRODUZIONE

I tumori odontogeni sono gruppo eterogeneo di neoplasie che si originano principalmente dai tessuti dentali (dentina, smalto, cemento) e dai tessuti embrionali da cui originano (ovvero dall'epitelio derivato dallo sviluppo della lamina dentale e/o dalle cellule mesenchimali di origine ectomesenchimale).

Per questo motivo la loro localizzazione primaria è limitata alla regione cervico-facciale e la loro insorgenza è tipicamente a livello intraosseo anche se in alcuni casi possono essere localizzati anche nei tessuti molli della regione testa e collo o in rarissimi casi anche in distretti periferici.

Numerose classificazioni si sono succedute nel corso degli anni per organizzare queste neoplasie, le principali sono fondate sugli aspetti istologici e legate ai tessuti di origine delle stesse. L'OMS nel 2022 ha pubblicato la 5° classificazione dei tumori odontogeni, che al momento è quella definitiva (vedi **Tabella I**). Tra la 4° classificazione del 2017 e la 5° classificazione del 2022 le differenze sono minime.

La nuova classificazione è concettualmente suddivisa principalmente in due categorie, in base al comportamento biologico, come maligni e benigni. I tumori benigni, a loro volta, sono classificati in tre grandi categorie in base alla loro origine istogenetica: epiteliali, mesenchimali e misti.

Nella classificazione dei tumori odontogeni benigni sono comprese anche le cisti odontogene, anche se la loro natura non è quella di un processo eteroplasico, ma di tipo disembrionogenetico o infiammatorio.

I tumori odontogeni sono neoplasie che generalmente insorgono in periodi determinati della vita e sono specifici per ogni singolo istotipo.

Queste neoplasie normalmente insorgono in giovane età ma si tratta di lesioni relativamente rare in età pediatrica: solo alcune neoplasie sono caratteristiche della età pediatrica che viene generalmente considerata come prima e seconda decade di vita.

L'aspetto di grande interesse clinico e patologico nei bambini è legato alla loro localizzazione nei mascellari per l'impatto sul piano terapeutico a lunga distanza: la perdita di strutture anatomiche dentali o ossee (mandibolari e mascellari) può influire sia nella funzionalità che nella morfologia dell'apparato stomatognatico e sulla morfologia del volto.

Tabella I. Odontogenic Tumors - WHO Classification, 2022

Benign epithelial odontogenic tumours	
Adenomatoid odontogenic tumour	Ameloblastoma, extraosseous/peripheral
Squamous odontogenic tumour	Ameloblastoma, conventional
Calcifying epithelial odontogenic tumour	Adenoid ameloblastoma
Ameloblastoma, unicystic	Metastasizing ameloblastoma
Benign mixed epithelial & mesenchymal odontogenic tumours	
Odontoma	
Primordial odontogenic tumour	
Ameloblastic fibroma	
Dentinogenic ghost cell tumour	
Benign mesenchymal odontogenic tumours	
Odontogenic fibroma	
Cementoblastoma	
Cemento-ossifying fibroma	
Odontogenic myxoma	
Malignant odontogenic tumours	
Sclerosing odontogenic carcinoma	Primary intraosseous carcinoma, NOS
Ameloblastic carcinoma	Odontogenic carcinosarcoma
Clear cell odontogenic carcinoma	Odontogenic sarcomas
Ghost cell odontogenic carcinoma	
CYSTS OF THE JAWS	
Radicular cyst	Orthokeratinised odontogenic cyst
Inflammatory collateral cysts	Lateral periodontal cyst and botryoid odontogenic cyst
Surgical ciliated cyst	Calcifying odontogenic cyst
Nasopalatine duct cyst	Glandular odontogenic cyst
Gingival cysts	Odontogenic keratocyst
Dentigerous cyst	

È sempre importante ricordare anche che l'apparato masticatorio di un bambino prevede una doppia dentizione, ossia quella decidua e quella permanente; in alcune fasi della crescita ci si può trovare in una situazione di dentizione mista: in caso di asportazione di lesioni è fondamentale cercare di preservare gli elementi dentali permanenti.

Un fatto di importante interesse è che la maggior parte delle diagnosi di neoplasie odontogene avviene mediante un riscontro casuale durante l'esecuzione di una radiografia, tipicamente una ortopantomica durante trattamenti odontoiatrici. Se non casualmente riscontrata la tumefazione può assumere dimensioni maggiori può generare una deformità ossea mascellare o mandibolare. Il dolore o la perdita della sensibilità dentale o periorale è un evento estremamente raro.

Nella popolazione pediatrica (0-20 anni) i tumori odontogeni che possono essere più frequentemente riscontrati sono:

- **Benign epithelial odontogenic tumours** (Adenomatoid odontogenic tumour, Ameloblastoma, unicystic)

- **Benign mixed epithelial & mesenchymal odontogenic tumours** (Odontoma, Primordial odontogenic tumour, Ameloblastic fibroma)
- **Benign mesenchymal odontogenic tumours** (Odontogenic fibroma, Odontogenic myxoma)
- **Malignant odontogenic tumours** (Odontogenic sarcomas)

TUMORE ADENOMATOIDE ODONTOGENO (AOT)

Il tumore adenomatoide odontogeno è una neoplasia benigna di origine epiteliale odontogena. È caratterizzato da crescita lenta, comportamento non infiltrativo e tendenza a simulare altre lesioni odontogene, motivo per cui viene spesso definito “il grande imitatore” o “tumore master of disguise”

Il tumore adenomatoide odontogeno è una lesione rara ma benigna che nasce dai tessuti epiteliali legati allo sviluppo dei denti. Nonostante sia classificato come “tumore”, si tratta di una neoformazione a crescita lenta e non aggressiva, che non tende a infiltrare i tessuti circostanti né a recidivare dopo la rimozione. Proprio per la sua capacità di assomigliare ad altre lesioni odontogene, viene spesso definito “il grande imitatore”.

Questa neoplasia compare soprattutto nei giovani, in particolare durante l'adolescenza e la prima età adulta (età compresa tra 10 e 20 aa), con una netta prevalenza nel sesso femminile (2:1). La sede più colpita è la parte anteriore del mascellare superiore, e non di rado l'AOT si associa a un dente incluso, spesso il canino. Dal punto di vista clinico, il paziente può non accorgersi di nulla: la lesione è di solito asintomatica e viene scoperta casualmente durante una radiografia di controllo o in seguito a indagini per un dente che non erompe in arcata.

Da un punto di vista istologico sono riconosciute due varianti:

- Intraossea (centrale): la più comune, localizzata all'interno dell'osso.
- Periferica (extraossea): rara, si presenta come nodulo gengivale.

Nella variante intraossea, le immagini radiografiche mostrano una cavità ben delimitata, radiotrasparente, che circonda il dente incluso e che, a differenza della cisti odontogena, si estende oltre la giunzione cemento-smalto. In alcuni casi si notano piccoli punti radiopachi, dovuti a calcificazioni interne. Questi dettagli aiutano il clinico a sospettare la diagnosi, anche se la conferma definitiva arriva sempre dall'esame istologico. Al microscopio, infatti, l'AOT rivela strutture epiteliali organizzate in forme che ricordano piccoli dotti o canali, immerse in uno stroma fibroso, con frequenti depositi calcifici. Gli esami di elezione per l'inquadrimento sono la ortopantomica e la TC cone beam per valutare l'estensione e i rapporti anatomici.

Il trattamento è esclusivamente chirurgico e prevede l'enucleazione completa, cioè la rimozione completa della lesione; essa è sufficiente nella quasi totalità dei casi. Non essendo infiltrante, l'AOT si lascia asportare facilmente e non richiede interventi demolitivi. La prognosi è eccellente: le recidive sono rarissime e, una volta guarita la cavità ossea, il paziente può considerarsi guarito. È buona pratica mantenere un follow-up clinico e radiografico per qualche anno, così da monitorare la completa guarigione e riossificazione della cavità.

AMELOBLASTOMA UNICISTICO (UA)

L'ameloblastoma unicistico (UA) è una forma di ameloblastoma che si presenta come una lesione cistica, piuttosto che come una massa solida infiltrante. È stato descritto per la prima volta negli anni '70 e rappresenta circa il 10–15% di tutti gli ameloblastomi. La sua importanza clinica deriva dal fatto che può simulare una cisti odontogena comune, ma ha potenzialità neoplastiche.

L'ameloblastoma unicistico è una variante particolare dell'ameloblastoma che si presenta come una cisti odontogena, spesso associata a denti inclusi, e che pur avendo un comportamento meno aggressivo rispetto alle forme solide richiede comunque attenzione clinica e chirurgica.

A differenza dell'ameloblastoma classico, che tende a crescere come una massa solida e infiltrante, l'ameloblastoma unicistico si manifesta come una cavità cistica rivestita da epitelio di tipo ameloblastico. Questo aspetto lo rende, almeno all'inizio, molto simile a una comune cisti odontogena, tanto che spesso la diagnosi viene confermata solo dopo l'esame istologico. È una lesione che colpisce soprattutto i giovani, in genere tra la seconda e la terza decade di vita. La sede di maggior insorgenza è la mandibola, in particolare la regione posteriore. Non è raro che sia associato a un terzo molare incluso, motivo per cui viene scoperto durante indagini radiografiche di routine o in seguito a ritardo di eruzione.

Dal punto di vista clinico, l'ameloblastoma unicistico si presenta come una tumefazione indolore e a crescita lenta. Può determinare espansione delle cortecce ossee e, nei casi più avanzati, mobilità dentaria. Radiograficamente appare come una lesione radiotrasparente uniloculare, ben delimitata, che circonda la corona di un dente incluso. Questo aspetto lo rende facilmente confondibile con una cisti odontogena, ma la differenza sostanziale sta nella natura neoplastica del rivestimento epiteliale.

Sono descritte tre varianti istologiche principali:

- **Luminale:** epitelio ameloblastico confinato al rivestimento della cavità cistica.
- **Intraluminale:** proliferazioni nodulari di epitelio ameloblastico che sporgono nel lume.
- **Murale:** infiltrazione dell'epitelio ameloblastico nella parete fibrosa della cisti.

L'esame istologico è fondamentale per distinguere le diverse varianti. Nella forma luminale, l'epitelio ameloblastico rimane confinato al rivestimento della cavità; nella forma intraluminale, si osservano proliferazioni nodulari che sporgono nel lume; mentre nella forma murale, l'epitelio penetra nella parete fibrosa della cisti, assumendo un comportamento più aggressivo e con maggiore rischio di recidiva. Questa classificazione ha un impatto diretto sul trattamento: nelle forme luminali e intraluminali è spesso sufficiente l'enucleazione chirurgica, mentre nelle varianti murali può essere necessaria una resezione più ampia per ridurre la possibilità di recidiva. Se la diagnosi viene eseguita dopo semplice enucleazione si rende d'obbligo un follow up clinico e radiologico molto frequente.

La prognosi è generalmente favorevole, soprattutto nelle forme meno infiltranti. Tuttavia, proprio per la possibilità di recidiva, è indispensabile un follow-up clinico e radiografico prolungato. In sintesi, l'ameloblastoma unicistico è una lesione che si colloca a metà strada tra una cisti odontogena e un tumore odontogeno vero e proprio: meno

aggressivo delle forme solide, ma comunque capace di comportarsi in modo insidioso se non trattato correttamente. La sua gestione richiede quindi diagnosi accurata, trattamento chirurgico adeguato e monitoraggio nel tempo.

ODONTOMA

L'odontoma è il tumore odontogeno benigno più frequente nei giovani, rappresentando fino al 60–70% delle lesioni odontogene. L'odontoma è considerato più una malformazione costituita da tessuti dentali (smalto, dentina, cemento e talvolta polpa) che si sviluppa in modo anomalo all'interno delle ossa mascellari o mandibolari. Non è maligno, ma può ostacolare l'eruzione dei denti permanenti.

L'odontoma è il tumore odontogeno benigno più comune: si tratta di una formazione composta da tessuti dentali (smalto, dentina, cemento e polpa) che crescono in modo anomalo, dando origine a una massa che può assomigliare a piccoli denti o a un blocco calcificato irregolare. Non è maligno, ma può ostacolare l'eruzione dei denti permanenti. L'odontoma può essere considerato una sorta di “errore di costruzione” del dente: durante lo sviluppo dentale, i tessuti che normalmente dovrebbero organizzarsi per formare un dente completo finiscono per aggregarsi in maniera disordinata. Il risultato è una massa che contiene smalto, dentina e cemento, ma che non ha la forma di un dente normale. Per questo motivo, molti studiosi lo considerano più una malformazione (amartoma) che un vero tumore.

Gli odontomi vengono classificati in due principali varianti:

Odontoma composto: i tessuti dentali sono organizzati in piccole strutture simili a denti (“denticles”), racchiuse in una capsula fibrosa.

Odontoma complesso: i tessuti dentali sono presenti ma disposti in maniera caotica, formando una massa calcificata irregolare.

Gli odontomi compaiono soprattutto nei bambini e nei giovani adulti (seconda decade di vita), spesso in concomitanza con la fase di eruzione dei denti permanenti; non vi è prevalenza in base al sesso. Nella maggior parte dei casi non danno sintomi: il paziente non avverte dolore e la lesione viene scoperta casualmente durante una radiografia di controllo. La loro presenza può bloccare o ritardare l'eruzione di un dente, causando disallineamenti o problemi ortodontici. In rarissimi casi, possono provocare un lieve gonfiore o fastidio localizzato.

Dal punto di vista radiografico, è possibile identificare le due forme principali ed eseguire la diagnosi. L'odontoma composto appare come una serie di piccole strutture radiopache che ricordano denti in miniatura, ciascuno racchiuso in una sottile capsula fibrosa. L'odontoma complesso, invece, si presenta come una massa radiopaca irregolare, senza una forma riconoscibile, ma sempre delimitata da un sottile margine radiotrasparente. In entrambi i casi, la diagnosi radiologica è abbastanza caratteristica, ma la conferma la si ottiene sempre dall'esame istologico.

Il trattamento è esclusivamente chirurgico: l'odontoma viene rimosso tramite enucleazione, un intervento conservativo che permette di eliminare la massa senza

compromettere i tessuti circostanti. Dopo la rimozione, spesso il dente incluso riesce a erompere spontaneamente, oppure può essere guidato con un trattamento ortodontico. La prognosi è eccellente: gli odontomi non recidivano e non hanno alcuna possibilità di trasformazione maligna.

PRIMORDIAL ODONTOGENIC TUMOUR (POT)

Il Primordial Odontogenic Tumour (POT) è una neoplasia odontogena benigna, rarissima, descritta per la prima volta nel 2014 e riconosciuta come nuova entità nella classificazione OMS dei tumori odontogeni del 2017. Si presenta soprattutto nei bambini e adolescenti, tipicamente come una lesione radiotrasparente della mandibola posteriore.

Il Primordial Odontogenic Tumour (POT) è una lesione odontogena rarissima che colpisce soprattutto bambini e adolescenti (età media di insorgenza: 11 anni). È stato riconosciuto ufficialmente come nuova entità solo di recente, e si presenta di solito come una radiotrasparenza mandibolare associata a un dente incluso.

È stato descritto per la prima volta nel 2014 e inserito nella classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2017, quindi parliamo di una scoperta relativamente recente. La sua rarità è tale che in letteratura sono riportati meno di una ventina di casi, il che rende difficile avere un quadro completo del suo comportamento biologico.

Clinicamente, il POT si presenta come una tumefazione indolore, spesso scoperta per caso durante una radiografia di controllo. Non dà sintomi evidenti, ma può causare ritardo nell'eruzione di un dente permanente o un lieve gonfiore della mandibola. La sede più tipica è la regione posteriore della mandibola, e quasi sempre è associato a un dente incluso. Dal punto di vista radiografico, appare come una lesione radiotrasparente ben delimitata, uniloculare, che può facilmente essere confusa con una cisti odontogena o con altre lesioni odontogene benigne.

La conferma della diagnosi la si ottiene esclusivamente con l'esame istologico. Al microscopio, infatti, il POT mostra un tessuto connettivo molto simile alla papilla dentale, rivestito da un sottile epitelio di tipo ameloblastico. Non ci sono segni di malignità o atipie cellulari, e questo conferma la sua natura benigna. È proprio questa combinazione di caratteristiche che ha portato gli studiosi a definirlo come una nuova entità distinta, diversa dalle cisti e dagli altri tumori odontogeni.

Il trattamento è chirurgico conservativo: l'enucleazione chirurgica della lesione è sufficiente. Non sono stati riportati casi di recidiva dopo la rimozione completa, e la prognosi è eccellente. Il POT non ha alcuna tendenza a trasformarsi in una forma maligna per quanto visto fino ad oggi.

In sintesi, il Primordial Odontogenic Tumour è una lesione rarissima, tipica dei giovani, che si comporta in modo benigno e che si risolve con un intervento chirurgico conservativo. La sua importanza clinica sta soprattutto nel riconoscerlo e distinguerlo da altre lesioni più comuni, per evitare diagnosi errate e trattamenti non necessari.

AMELOBLASTIC FIBROMA (AF)

Il fibroma ameloblastico (AF) è una lesione odontogena benigna che rappresenta circa il 2–

2,5% di tutti i tumori odontogeni. È definito “misto” perché composto da epitelio odontogeno proliferante e da tessuto mesenchimale simile alla papilla dentale. Può essere considerato una fase precoce di altre lesioni odontogene più complesse, come il fibro-odontoma ameloblastico o l'odontoma.

Il fibroma ameloblastico può essere considerato come una sorta di “germoglio dentale che non ha completato il suo sviluppo”. Al microscopio, infatti, mostra cordoni e isole di epitelio odontogeno immersi in uno stroma cellulare che ricorda la papilla dentale, cioè la parte embrionale da cui si forma il dente. A differenza di altre lesioni odontogene, non produce tessuti duri come smalto o dentina: questo lo posiziona come un precursore di forme più evolute come il fibro-odontoma ameloblastico o l'odontoma.

Dal punto di vista clinico, si manifesta di solito nei giovani, con un'età media intorno ai 15 anni senza predilezione tra maschi e femmine. Si manifesta con maggior frequenza nella mandibola, soprattutto nella regione posteriore, e spesso è associato a denti inclusi o a ritardi di eruzione. Nella maggior parte dei casi non provoca dolore: il paziente può notare solo un lieve gonfiore o espansione ossea. Nelle forme iniziali la lesione viene scoperta casualmente durante una radiografia di controllo.

Radiograficamente, l'AF appare come una lesione radiotrasparente ben delimitata. Nelle fasi iniziali è uniloculare, mentre con il tempo può assumere un aspetto multiloculare, con il tipico pattern “a nido d'ape” o “a bolle di sapone”. Questo lo rende facilmente confondibile con altre cisti odontogene (cheratocisti) o con l'ameloblastoma unicistico, motivo per cui la diagnosi definitiva si rende sempre necessario l'esame istologico.

Il trattamento ideale consiste nell'enucleazione chirurgica associato a curettage osseo, spesso accompagnato dalla rimozione del dente incluso. La prognosi è generalmente favorevole, anche se in letteratura viene riportato un rischio significativo di recidiva se la rimozione non è completa. In rarissimi casi, il fibroma ameloblastico può evolvere in una forma maligna chiamata ameloblastic fibrosarcoma, motivo per cui è fondamentale un follow-up clinico e radiografico prolungato: alcuni studi riportano recidive fino al 70% a 10 anni.

In sintesi, il fibroma ameloblastico è una lesione odontogena rara ma importante da riconoscere: tipica dei giovani, benigna ma con potenziale di recidiva, e con un comportamento che richiede monitoraggio nel tempo. È una sorta di “tumore embrionale del dente”, che ci ricorda quanto complesso e delicato sia il processo di formazione del dente.

ODONTOGENIC FIBROMA (OF)

Il fibroma odontogeno è un tumore odontogeno raro e benigno, di origine dal follicolo mesenchimale, caratterizzato da tessuto fibroso maturo con variabile presenza di epitelio odontogeno. Può insorgere sia all'interno dell'osso (forma centrale) sia nei tessuti molli gengivali (forma periferica).

L'odontogenic fibroma è un tumore odontogeno raro e benigno; rappresenta meno dell'1% dei tumori odontogeni; si manifesta tra la seconda e la quarta decade di vita con una lieve prevalenza nelle donne rispetto agli uomini. La mandibola è generalmente più affetta rispetto al mascellare.

L'OF può svilupparsi sia all'interno dell'osso (forma centrale) sia nei tessuti molli gengivali (forma periferica). Nonostante la sua natura non aggressiva, è importante riconoscerlo perché può simulare altre lesioni odontogene o fibro-osse. L'OF può essere considerato una sorta di "anomalia fibrosa" che nasce dai tessuti di supporto del dente, come il follicolo dentale o il legamento parodontale.

È una lesione poco frequente, ma quando compare può presentarsi in due modi diversi: come tumefazione intraossea, che lentamente espande la mandibola o il mascellare, oppure come piccolo nodulo gengivale, spesso confuso con un comune fibroma o con un'epulide. La forma centrale si manifesta dentro l'osso, di solito nella mandibola posteriore. Cresce lentamente e senza dolore, ma può causare spostamento dei denti o riassorbimento delle radici. Radiograficamente appare come una lesione radiotrasparente ben delimitata, talvolta con piccole aree radiopache dovute a calcificazioni interne. La forma periferica, invece, si presenta come un nodulo gengivale esofitico, piccolo e solido, che può facilmente essere scambiato per una lesione reattiva comune.

Dal punto di vista istologico, l'OF è caratterizzato da uno stroma fibroso maturo, ricco di fibroblasti, con presenza variabile di epitelio odontogeno sotto forma di cordoni o isole. In alcuni casi si osservano anche depositi di materiale calcificato simile a cemento o dentina. Esistono due sottotipi: quello "epithelial-poor", con scarsa componente epiteliale, e quello "epithelial-rich", con abbondante epitelio odontogeno.

Il trattamento è chirurgico conservativo: l'escissione chirurgica o l'enucleazione della lesione sono generalmente sufficienti. La prognosi è ottima, con recidive rare, soprattutto nella forma periferica. Tuttavia, nella variante centrale è consigliato un follow-up clinico e radiografico, perché in letteratura sono state documentate alcune recidive.

In sintesi, il fibroma odontogeno è una lesione rara ma benigna, che può assumere un aspetto ingannevole e simulare altre patologie simili. La sua importanza clinica sta nel riconoscerlo e distinguerlo correttamente, per evitare diagnosi errate e garantire un trattamento conservativo efficace. È una condizione che, pur essendo definita "tumore", si comporta in modo non aggressivo e con prognosi favorevole.

ODONTOGENIC MYXOMA (OM)

IL myxoma odontogeno (OM) è una neoplasia intraossea di origine mesenchimale, derivata dal tessuto embrionale che partecipa alla formazione del dente (ectomesenchima). È considerato il terzo tumore odontogeno più frequente, dopo ameloblastoma e odontoma. È un tumore localmente aggressivo e colpisce soprattutto la mandibola nei giovani adulti; pur non metastatizzando, tende a infiltrare l'osso e a recidivare se non trattato radicalmente.

Il mixoma odontogeno è una lesione che nasce dai tessuti embrionali coinvolti nello sviluppo del dente, in particolare dall'ectomesenchima. È una neoplasia che si manifesta tipicamente tra la seconda e la terza decade di vita, e ha una lieve prevalenza femminile. Esso rappresenta tra il 3 e il 6% dei tumori odontogeni. La sede più comune di insorgenza è la mandibola, soprattutto nella regione posteriore, anche se può comparire anche nel mascellare.

La lesione cresce lentamente e può essere scoperta per caso durante una radiografia di routine. Dal punto di vista clinico, il paziente spesso non avverte sintomi nelle fasi iniziali.

Con il tempo, però, può causare gonfiore indolore, espansione delle cortecce ossee e asimmetria del volto. Nei casi più avanzati, l'OM può determinare spostamento dei denti, riassorbimento delle radici e, occasionalmente, dolore.

Radiograficamente, questa lesione ha un aspetto caratteristico: si presenta come una radiotrasparenza multiloculare, con un aspetto “a nido d'ape” o “a bolle di sapone”. In alcuni casi può essere uniloculare, ma la sua tendenza a infiltrare l'osso spugnoso lo rende comunque insidioso. I margini sono definiti, ma non netti come quelli di una cisti: questo contribuisce a una caratteristica diagnostica radiografica.

All'esame istologico, l'OM mostra uno stroma mixoide, ricco di sostanza gelatinosa e cellule stellate sparse, molto simile al tessuto embrionale della papilla dentale. Non produce tessuti duri come smalto o dentina, e questo lo distingue dalle altre neoplasie odontogene miste.

Il trattamento richiede particolare attenzione: mentre per molte lesioni benigne può bastare l'enucleazione o il curettage, nel caso dell'OM queste procedure non sono sufficienti. La lesione tende infatti a infiltrare l'osso e a recidivare se non viene rimossa completamente. Per questo motivo, la terapia di scelta è la resezione chirurgica radicale con ampi margini di sicurezza: questo può includere anche osteotomie segmentarie o radicali della mandibola o del mascellare.

La prognosi è buona se la resezione è completa, ma il rischio di recidiva è significativo (fino al 25% nei trattamenti conservativi). Nonostante ciò, il mixoma odontogeno non metastatizza e non ha potenziale maligno, quindi la sua pericolosità è legata esclusivamente alla estensione locale e alla possibilità di recidiva.

In sintesi, l'odontogenic myxoma è una lesione rara ma clinicamente rilevante: tipica dei giovani adulti, benigna ma infiltrativa, con un comportamento che richiede diagnosi accurata e trattamento chirurgico radicale. È un tumore benigno ma ad alta aggressività locale che, se non gestito correttamente, può avere un impatto importante sulla salute del paziente.

ODONTOGENIC SARCOMAS (OS)

I sarcomi odontogeni (OS) appartengono al gruppo dei tumori odontogeni maligni misti. Si sviluppano a partire da lesioni odontogene benigne preesistenti (ad esempio fibroma ameloblastico o fibro-odontoma ameloblastico) che subiscono trasformazione maligna, soprattutto dopo recidive multiple.

Gli odontogenic sarcomas sono tumori odontogeni maligni rarissimi, caratterizzati dalla presenza di una componente epiteliale odontogena benigna e di una componente mesenchimale maligna. Il prototipo più noto è il fibrosarcoma ameloblastico, ma esistono varianti ancora più aggressive come il carcinosarcoma odontogeno.

Gli OS possono essere considerati come il risultato di una “degenerazione” di tumori odontogeni benigni preesistenti. È come se un tumore inizialmente innocuo, col tempo e attraverso ripetute ricomparsa, perdesse il suo equilibrio e degenerasse assumendo caratteristiche di malignità. Sono neoplasie estremamente rare; in letteratura sono riportati poche decine di casi.

La particolarità di questi tumori è la loro doppia natura istologica: da un lato mantengono

un epitelio odontogeno che ricorda quello dell'ameloblastoma, dall'altro sviluppano uno stroma mesenchimale che si comporta come un vero e proprio sarcoma, con cellule fusate atipiche, pleomorfismo e mitosi abbondanti. In alcuni casi, lo stroma può produrre dentina o cemento, segno della loro origine dentale.

Dal punto di vista clinico, i sarcomi odontogeni si presentano come masse intraossee a crescita rapida, spesso dolorose, che causano gonfiore, mobilità dentaria e possono arrivare a generare ulcerazione della mucosa. Parestesie dei nervi facciali sono considerati segni rappresentativi di lesione maligna. La mandibola è la sede più colpita, soprattutto nella regione posteriore; i pazienti sono spesso giovani adulti o adulti di mezza età. Radiograficamente, appaiono come lesioni radiotrasparenti con margini irregolari e distruzione ossea, rendendo difficile distinguerli da altri tumori maligni.

Il trattamento richiede resezione chirurgica radicale, con margini ampi, perché queste lesioni hanno un comportamento infiltrativo e tendono a recidivare. Nei casi con interessamento linfonodale può essere necessario lo svuotamento cervicale. Gli interventi chirurgici radicali prevedono la resezione di segmenti ossei estesi. Altri trattamenti come la radioterapia e chemioterapia hanno un ruolo limitato, ma possono essere utilizzate nei casi non chirurgicamente risolvibili o in lesioni metastatiche.

La prognosi è sfavorevole: gli OS recidivano frequentemente e possono metastatizzare, soprattutto a livello linfonodale cervicofacciale e a livello polmonare. La sopravvivenza dipende dall'estensione della malattia e dalla completezza della resezione chirurgica, ma la rarità di questi tumori rende difficile stabilire dati prognostici certi.

In sintesi, i sarcomi odontogeni sono tumori odontogeni maligni rarissimi e aggressivi, che nascono spesso dalla trasformazione maligna di lesioni odontogene benigne preesistenti. La loro importanza clinica sta nel riconoscerli precocemente e nel trattarli con radicalità, perché solo così si può sperare di ridurre il rischio di recidiva e metastasi. Fondamentale risulta il riconoscimento precoce e il follow-up accurato.

Bibliografia

1. Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 9. 2024
2. Paediatric Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 7. 2023
3. Labib A Adlard RE Odontogenic Tumors of the Jaws. StatPearls Publishing; 2025
4. Soluk-Tekkesim M Wright JM The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2022 (5th) Edition. Turkish Journal of Pathology 2022, Vol 38, Num, 2 (Pages: 168-184)
5. Marilena V, Wright JM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumours. Mar; 2022 Head Neck Pathol. 16(1):63.
6. Mota LA, Vitorino CA, Rogério De FP et al .Adenoid ameloblastoma: clinicopathologic description of five cases and systematic review of the current knowledgeSep;2015 Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 120(3):368.
7. Heikinheimo K, Huhtala JM., Thiel A et al. The Mutational Profile of Unicystic Ameloblastoma. Jan;2019 J Dent Res. 98(1):54
8. Kirjavainen A, Tuovinen V, Sándor GK. Large ameloblastic fibro-odontoma in a 7-year-old girl with analysis of 108 cases., Jun;2016 Ann Maxillofac Surg. 6(1):15.
9. Slootweg PJ, Odell EW, Baumhoer D et al Data Set for the Reporting of Malignant Odontogenic Tumors: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration on Cancer Reporting. May;2019 Arch Pathol Lab Med. 143(5):587.
10. Chrcanovic BR, Brennan PA, Rahimi S et al. Ameloblastic fibroma and ameloblastic fibrosarcoma: A systematic review. Apr;2018 J Oral Pathol Med. 47(4):315.
11. Odell EW, Gomes CC, Thavaraj S. The evolving molecular characterisation, histological criteria and nomenclature of adenoid ameloblastoma as a World Health Organisation tumour type. Histopathology. 2024 Dec;85(6):846-852.
12. Jayasooriya PR, Abeyasinghe W, Liyanage RLPR et al. Diagnostic Enigma of Adenoid Ameloblastoma: Literature Review Based Evidence to Consider It as a New Sub Type of Ameloblastoma. Head Neck Pathol. 2022 Jun;16(2):344-352.
13. Liu Y, Smith MH, Patel PB, Bilodeau EA. Pediatric Odontogenic Tumors. Pediatr Dev Pathol. 2023 Nov-Dec;26(6):583-595.
14. Schuch LF, Hunter KD, Magliocca K et al. Odontogenic Tumors in Pediatric and Adolescent Populations: A Scoping Review. Oral Dis. 2025 Apr 21.
15. Almazayad A, Alhumaidan A, Almarwan M et al. Primordial Odontogenic Tumor: A Decade Post-Description Systematic Review. Head Neck Pathol. 2024 Oct 16;18(1):105.
16. Pozuelo AL, Moreno García AB, Ferreres Piñas JC et al. Primordial odontogenic tumour of the maxilla: case report and review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg. 2022 Dec;51(12):1530-1534
17. Bilodeau EA, Hunter KD. Odontogenic and Developmental Oral Lesions in Pediatric Patients. Head Neck Pathol. 2021 Mar;15(1):71-84
18. Dotta JH, Miotto LN, Spin-Neto R et al. Odontogenic Myxoma: Systematic review

- and bias analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Apr;50(4):e13214.
19. Filippini DM, Carosi F, Querzoli G et al. Rare Head and Neck Cancers and Pathological Diagnosis Challenges: A Comprehensive Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Oct 23;14(21):2365.
 20. Liu S, Li H, Dong Y, Zhang D. Ameloblastic fibrosarcoma of the maxilla arising in an old woman, a rare case report and literature review. *BMC Oral Health*. 2024 Jun 27;24(1):743.

CAPITOLO 7

Tumori della Lingua

Tumori della Lingua (<i>Giulia Mari, Giuseppe Mercante</i>)	93
Introduzione.....	93
Work-up Diagnostico	93
Tumori Benigni	98
Tumori Maligni	106
Bibliografia	110

TUMORI DELLA LINGUA

Giulia Mari^{1,2}, Giuseppe Mercante^{1,2,3}

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Milano

² U.O. Otorinolaringoiatria, IRCCS Humanitas Research Hospital, Milano

³ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna

INTRODUZIONE

La lingua è un organo muscolare multifunzionale coinvolto in importanti attività della vita quotidiana, quali la masticazione, la deglutizione, la fonazione e la percezione del gusto. Le lesioni linguali pediatriche sono una rarità, rappresentando circa il 2,5% delle lesioni orali infantili¹, ma sono anche un'entità clinica rilevante poiché possono impattare notevolmente sulla salute e sulla qualità di vita dei giovani pazienti. Infatti, la diagnosi tempestiva di una lesione della lingua è estremamente importante non solo per il suo potenziale ostruttivo delle vie aeree, specialmente in caso di lesioni a rapida crescita o a rischio di emorragie improvvise, ma anche per la morbidità associata a disfagia e aspirazione².

In generale, possiamo dividere le lesioni della lingua in **neoplastiche**, originate dalla proliferazione anomala e incontrollata di un clone cellulare, e **non neoplastiche**, originate da altri processi quali infiammazione, formazione di cisti o malformazioni vascolari³.

Le lesioni neoplastiche sono a loro volta suddivisibili in benigne e maligne, con una netta predominanza delle prime rispetto alle seconde (rispettivamente 97% e 3%)⁴.

Nella categoria delle lesioni non neoplastiche, invece, ricadono sia masse localizzate, come cisti congenite e malformazioni vascolari, che la macroglossia (intesa come un ingrandimento non neoplastico generalizzato della lingua) osservata in quadri sindromici (es. trisomia 2, sindrome di Beckwith-Wiedemann), in malattie deposizionali (es. amiloidosi), e in malattie sistemiche quali il diabete e l'acromegalia.

In questo contesto, le tecniche di imaging sono essenziali per orientarsi nelle prime fasi diagnostiche, per assistere in alcune procedure biotiche e per pianificare un eventuale approccio chirurgico. Inoltre, sono un importante strumento di sorveglianza per monitorare l'evoluzione delle lesioni, per valutare la presenza di tumore residuo o per identificare l'insorgenza di recidive.

In questo capitolo si descriverà il workup diagnostico essenziale da eseguire in caso di insorgenza di una lesione linguale (valutazione clinica, tecniche di imaging ed eventuale biopsia) e si approfondiranno brevemente le principali lesioni neoplastiche benigne e maligne.

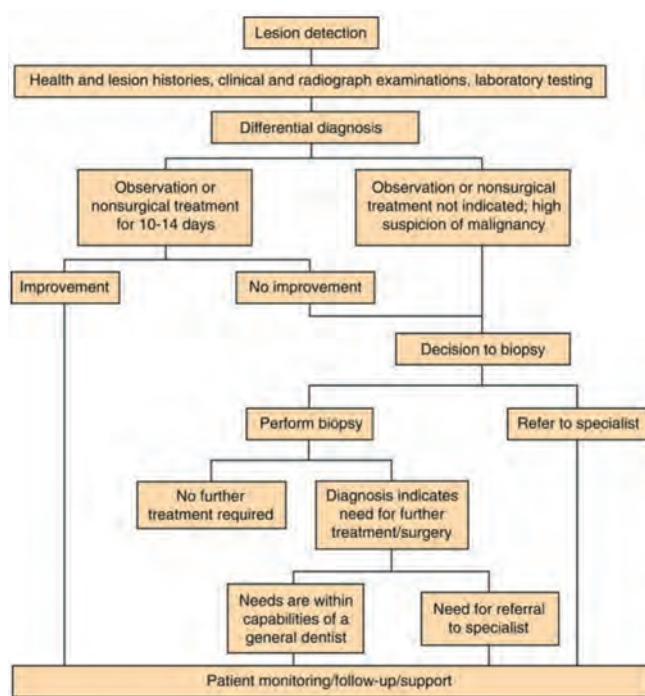
WORK-UP DIAGNOSTICO

Un work-up diagnostico completo per le lesioni della lingua richiede una valutazione clinica approfondita, studi di imaging mirati ed eventuale conferma istopatologica.

Come mostrato nella flowchart sottostante, è importante partire da un'anamnesi

approfondita e una valutazione clinica adeguata, in modo da poter stabilire la necessità di esami ematici oppure tecniche di imaging. Si ricordi che il primo approccio terapeutico è sempre non chirurgico, soprattutto nel paziente pediatrico. Quindi, in base al quadro clinico, si può decidere tra la semplice osservazione della lesione o la prescrizione di un trattamento medico (es. sciacqui a base di clorexidina o acido ialuronico) e una rivalutazione a distanza di 10-14 giorni. Solo in caso di mancato miglioramento, verrà presa in considerazione l'esecuzione di una biopsia.

Figura 1. Gestione delle lesioni orali (da: Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR: Contemporary oral and maxillofacial surgery (ed 6), St. Louis, mo, elsevier, 2014)



Valutazione clinica

Un'attenta anamnesi e un esame fisico approfondito sono essenziali per identificare le lesioni linguali, descriverle in tutte le loro caratteristiche e individuare i sintomi associati. È importante raccogliere informazioni sulla storia familiare e su eventuali esposizioni a fattori di rischio ambientali, nonché informazioni riguardanti il momento in cui la lesione è stata notata per la prima volta dai genitori e se ci sono stati cambiamenti significativi nel tempo. Inoltre, è necessario indagare anche la presenza di sintomi associati, quali dolore, difficoltà alimentari, sanguinamento o, nei casi più gravi, distress respiratorio. L'esame obiettivo di un bambino dovrebbe essere condotto in modo calmo e il più possibile non minaccioso. La capacità di stabilire una relazione con il piccolo paziente e ottenere la sua fiducia sono elementi chiave per poter eseguire un esame completo e

adeguato. Coinvolgere il bambino come partecipante attivo spesso porta a una maggiore cooperazione; ad esempio, permettere al bambino di toccare o esaminare gli strumenti prima del loro utilizzo può ridurre l'ansia⁵. Anche utilizzare parole semplici per spiegare al bambino di volta in volta cosa si sta per fare, aiuta a costruire un rapporto di fiducia tra il bambino e il medico esaminatore.

Durante l'esame obiettivo del cavo orale bisogna valutare posizione, dimensione, colore, consistenza e mobilità della lesione. Lesioni mobili possono suggerire un'origine benigna, mentre lesioni fisse possono essere indicative di un processo maligno. Successivamente, bisogna valutare la presenza di eventuali linfadenopatie cervicali e le loro caratteristiche. Le manifestazioni cliniche dei tumori della lingua possono variare notevolmente a seconda della natura e della localizzazione. Le neoplasie benigne spesso si presentano come masse indolori, di dimensioni variabili, che possono essere associate a difficoltà nella masticazione o nella parola. Invece, i tumori maligni si presentano come masse dolenti e dolorabili, solitamente a rapida crescita, di consistenza aumentata e con impatto nelle funzioni orali negli stadi più avanzati.

Tabella 1. Sintomi e segni di lesioni linguali

<i>Sintomi comuni</i>
• Lesioni Visibili: presenza di noduli, ulcere o masse sulla superficie della lingua. Queste lesioni possono apparire come protuberanze rosse o bianche e possono essere indolore o dolenti. • Dolore e/o dolorabilità: sensazione di dolore localizzato o irradiato, che può peggiorare con la deglutizione o la masticazione. • Disfagia: un tumore voluminoso può rendere difficile il passaggio del cibo. • Disgeusia: cambiamenti nella percezione del gusto o perdita di gusto possono influenzare l'appetito e la nutrizione del bambino. • Alitosi: spesso associata a infezioni secondarie delle lesioni tumorali.
<i>Segni clinici</i>
• Presenza di adenopatie cervicali: spesso indicative di malattia metastatica. L'ingrossamento dei linfonodi può essere palpabile e può essere dolente. • Difficoltà Respiratoria: nei casi in cui il tumore occlude le vie aeree superiori, i bambini possono presentare segni di distress respiratorio.

Tecniche di imaging⁶

1) Tomografia Computerizzata (TC):

La tomografia computerizzata può essere utile per valutare l'estensione locoregionale del tumore e per rilevare la presenza di calcificazioni intralesionali o cambiamenti ossei, come

erosioni o indentature, che, quando presenti, possono guidarci nella diagnosi differenziale. È uno studio rapido, il che è un vantaggio importante in situazioni in cui l'anestesia generale è considerata ad alto rischio e l'intubazione endotracheale potrebbe compromettere l'utilità diagnostica dell'esame e potenzialmente offuscare la massa stessa. Tuttavia, la TC ha una risoluzione dei tessuti molli inferiore rispetto alla RM, il che può portare a falsi negativi o a una valutazione subottimale della lesione. Inoltre, comporta l'uso di radiazioni ionizzanti, quindi dovrebbe essere utilizzata con cautela nella popolazione pediatrica, in particolare nei neonati.

2) Risonanza Magnetica (RM):

La risonanza magnetica è considerata la modalità di imaging superiore per la valutazione tumori della lingua, grazie alla sua elevata risoluzione di contrasto che permette di distinguere i tessuti normali da quelli anormali, così come le masse solide da quelle cistiche o ripiene di liquido. È indispensabile per una valutazione morfologica approfondita di una lesione tumorale e per stabilire i rapporti di questa con i tessuti molli circostanti, permettendo di evidenziare la presenza di infiltrazione locale. Come l'ecografia, anche questa tecnica non utilizza le radiazioni ionizzanti.

Tuttavia, per eseguire una RM nei pazienti molto piccoli talvolta può rendersi necessaria una sedazione o un'anestesia generale per eliminare artefatti di movimento e per garantire la protezione delle vie aeree. L'anestesia generale non solo aggiunge rischi anestesiológicos al bambino, ma la presenza di un tubo endotracheale può complicare la valutazione appropriata della lingua distorcendo la sua anatomia e quella della lesione in esame e alterando la sua relazione con la lingua e le strutture circostanti. Inoltre, se una massa linguale è voluminosa, potrebbe prolapsare mentre il paziente è sdraiato supino nello scanner, determinando così una compromissione delle vie aeree.

Il radiologo deve selezionare candidati appropriati per la RM, considerando se il paziente può rimanere immobile e supino per un periodo prolungato e se la presenza di un tubo endotracheale può compromettere la valutazione accurata dell'anatomia della lingua e delle caratteristiche della lesione.

Tabella 2. Pro e Contro Tecniche di Imaging

	PRO	CONTRO
TC	Ampiamente disponibile sul territorio, breve durata, alta risoluzione spaziale, ottima per documentare alterazioni ossee	Usa radiazioni ionizzanti, subottimale per valutazione tessuti molli e invasione perineurale
RM	Alta risoluzione dei tessuti molli, non usa radiazioni ionizzante, ottima per valutare invasione perineurale, dispone di tecniche avanzate (es. DWI) per caratterizzare le lesioni	Costi alti e minore disponibilità sul territorio, tempi di acquisizione maggiori (possibile AG), scarsa valutazione delle componenti ossee

Biopsia⁷

La biopsia è un passaggio cruciale nel work-up diagnostico, soprattutto in caso di lesioni che non sono guarite dopo terapia medica adeguata. La scelta della tecnica biotica dipende da vari fattori, tra cui la dimensione, la posizione e le caratteristiche della lesione, nonché l'età e la salute generale del paziente. È importante che il clinico consideri il rischio di complicazioni e il potenziale impatto sulla gestione futura della lesione.

La **biopsia con ago sottile (Fine Needle Aspiration Cytology - FNAC)** prevede l'uso di un ago per prelevare campioni di cellule dalla lesione. È una tecnica minimamente invasiva e può essere eseguita in ambulatorio in visione diretta oppure sotto guida ecografica. È particolarmente utile per le solide superficiali. La FNAC è efficace nel diagnosticare le neoplasie, consentendo di ottenere un campione cellulare per l'analisi citologica. Di contro, potrebbe non fornire un campione sufficientemente rappresentativo in caso di lesioni complesse o infiltrative.

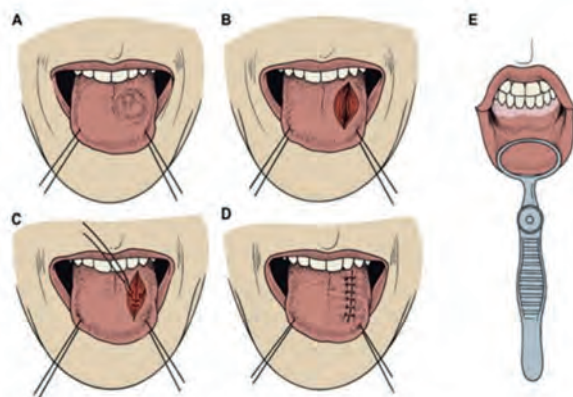
Figura 2. Biopsia punch (da: Avon SL, Klieb HB (2012) Oral soft-tissue biopsy: an overview)

Le **biopsie punch** rappresentano una tecnica diagnostica fondamentale per l'analisi di lesioni linguali, consentendo la raccolta di campioni di tessuto in modo minimamente invasivo. Questo approccio è particolarmente utile nella valutazione di lesioni sospette, come le ulcere, permettendo una diagnosi istologica accurata che è cruciale per la gestione clinica del paziente. Secondo uno studio condotto da Rowe et al.⁸, l'uso delle biopsie punch ha dimostrato di avere un'alta sensibilità e specificità nel rilevare condizioni patologiche della lingua, con un tasso di complicità trascurabile. Inoltre, la biopsia punch offre il vantaggio di preservare il tessuto circostante, facilitando eventuali interventi terapeutici successivi.

Con la tecnica di **biopsia incisionale** viene prelevata una porzione della lesione, mantenendo intatta la maggior parte della stessa. Questo approccio è più invasivo rispetto alla FNA e richiede l'utilizzo di anestetici locali o, in caso di giovani pazienti poco collaboranti, si può ricorrere all'anestesia generale. Solitamente è utilizzata per lesioni più grandi o per quelle che presentano caratteristiche sospette di malignità, poiché fornisce un campione più ampio e rappresentativo, consentendo una diagnosi più accurata.

Infine, la **biopsia escissionale** prevede la rimozione completa della lesione insieme a un margine di tessuto sano. Questa tecnica è spesso utilizzata quando la lesione è ben definita e facilmente accessibile. È indicata per lesioni che si sospettano essere benigne, ma che necessitano di una conferma istopatologica, e per lesioni maligne in cui si prevede una rimozione completa. Permette una diagnosi definitiva e, se la lesione è benigna, può anche curare il paziente. Tuttavia, questa procedura è più invasiva che richiede un'anestesia generale.

Figura 4. Biopsia escissionale (da: section III surgical pathology – Journal of oral and maxillofacial surgery, volume 73, issue 8, 30 – 56)



TUMORI BENIGNI

Papilloma

I papillomi linguali nei bambini rappresentano una delle manifestazioni più comuni delle

infezioni da virus del papilloma umano (HPV) nella cavità orale⁹.

Queste lesioni benigne si manifestano tipicamente come escrescenze esofitiche di consistenza variabile e superficie papillomatosa, con una colorazione che può variare dal rosa al bianco. Sebbene possano apparire in diverse aree della cavità orale, come il palato e le labbra, i papillomi linguali si riscontrano frequentemente sulla superficie dorsale della lingua. La loro crescita è generalmente lenta e progressiva, il che può causare preoccupazione sia nei genitori che nei medici, poiché possono mimare lesioni più gravi come il carcinoma squamoso o il condiloma acuminato.

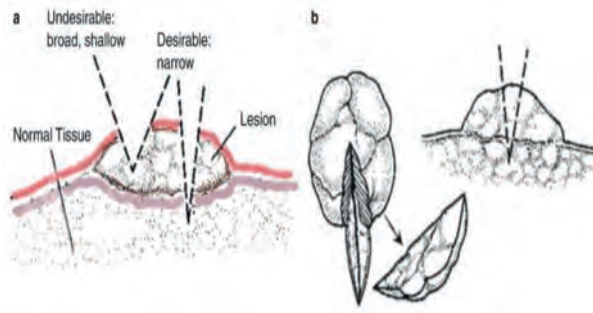


Figura 5. Papilloma dell'emidorso linguale sinistro (da: Lee C. et al. (2019) Oral Squamous Papilloma On The Tongue Of A 12-Year Old Female.



La prevalenza di papillomi orali nei bambini è relativamente bassa rispetto agli adulti. Tuttavia, studi hanno dimostrato che le lesioni da HPV possono essere riscontrate nei bambini, con una prevalenza che varia dal 1% al 2% in popolazioni pediatriche¹⁰. In un ampio studio condotto su 4.140 bambini di età compresa tra 10 e 18 anni, è stata riportata una prevalenza dell'1% di infezione da HPV orale, con il tipo 11 di HPV che si è rivelato il più comune¹¹.

I papillomi linguali tendono a manifestarsi in due picchi di età. Il primo si verifica nei bambini di età inferiore a 1 anno, mentre il secondo picco si osserva negli adolescenti tra i 13 e i 20 anni¹⁰. Questa bimodalità suggerisce che l'esposizione al virus e le modalità di trasmissione possono differire a seconda dell'età e delle abitudini comportamentali.

Le principali modalità di infezione sono¹²:

- a) *Autoinoculazione*: è una delle modalità più comuni di trasmissione. I bambini possono trasferire il virus da aree infette del corpo, come le mani o altre parti della

pelle, alla cavità orale. Ad esempio, un bambino che ha delle verruche sulle mani può, toccando la bocca o masticando le unghie, trasferire il virus alla lingua o ad altre aree della bocca.

- b) **Contatto diretto con persone infette:** HPV può essere trasmesso mediante contatto della pelle o delle mucose del bambino con una lesione visibile di un altro individuo. Anche il bacio o il contatto con la saliva di una persona infetta possono rappresentare vie di trasmissione, sebbene in misura minore rispetto ad altre modalità.
- c) **Contatto con fomiti:** anche se meno comune, è possibile che il virus venga trasmesso attraverso superfici contaminate, come giocattoli, utensili o oggetti che sono stati in contatto con lesioni infette. Il virus può persistere su queste superfici e infettare un altro bambino che vi entra in contatto.
- d) **Trauma locale:** un altro importante meccanismo di trasmissione è rappresentato dal trauma locale. Lesioni o abrasioni nella mucosa orale possono fornire un'opportunità per il virus di entrare nei tessuti epiteliali. Ad esempio, un morso accidentale della lingua o l'uso di oggetti rigidi che traumatizzano la mucosa orale possono facilitare l'ingresso dell'HPV.
- e) **Trasmissione verticale:** Sebbene sia meno comune, si può considerare anche la possibilità di trasmissione verticale, ovvero dalla madre al bambino durante il parto. Tuttavia, questo è più frequentemente associato a tipi di HPV che causano condilomi anali o genitali piuttosto che papillomi orali.

La **diagnosi** di papillomi linguali si basa su un esame clinico accurato, accompagnato da una valutazione istologica. In fase di esame clinico, le lesioni appaiono come escrescenze simili a cavolfiore, con una superficie irregolare e un aspetto esofitico.

L'esame istologico è una fase cruciale nella diagnosi dei papillomi linguali; tali formazioni si caratterizzano per la presenza di una proliferazione di epitelio squamoso stratificato, disposta a formare lunghe e sottili proiezioni che si estendono sopra la superficie della mucosa, dando un aspetto simile a "cime di cavolfiore". Inoltre, una delle caratteristiche distintive dei papillomi orali è la **presenza di koilociti**, cellule epiteliali alterate indicative di infezione da HPV¹³. Queste cellule mostrano segni di vacuolizzazione perinucleare, con nuclei pyknotici (piccoli e densi) e un'area chiara attorno al nucleo, nota come "halo perinucleare", che è fondamentale per confermare l'infezione da HPV.

Il **trattamento** dei papillomi linguali nei bambini si basa principalmente sull'escissione **chirurgica** della lesione¹⁴. Questo approccio è considerato il metodo più efficace per rimuovere completamente il papilloma e prevenire eventuali recidive. La procedura di escissione può essere eseguita in anestesia locale, permettendo una gestione più semplice e meno traumatica per il paziente. Durante l'intervento, il chirurgo rimuove il papilloma insieme a un margine di tessuto sano circostante. Questa precauzione è fondamentale per garantire che tutte le cellule infette vengano eliminate e per ridurre il rischio di recidiva. L'escissione deve essere effettuata con attenzione per evitare danni ai tessuti circostanti e per mantenere la funzionalità della lingua.

In alcuni casi, se le lesioni sono multiple o se esistono difficoltà nell'escissione chirurgica, possono essere considerati approcci alternativi, come la crioterapia o la terapia laser¹⁵.

In letteratura non sono presenti dati epidemiologici affidabili per quanto concerne il

tasso di recidive delle lesioni orali HPV-correlate nei pazienti pediatrici. Tuttavia, è essenziale che i genitori siano educati riguardo alla **prevenzione**, incoraggiando i bambini a evitare comportamenti che potrebbero favorire l'autoinoculazione del virus, come succhiarsi il dito o mordere le unghie. La **vaccinazione contro l'HPV** è una strategia preventiva importante. La somministrazione del vaccino, come Gardasil 9, è raccomandata per ridurre il rischio di infezioni future e complicazioni associate all'HPV, contribuendo così a una gestione a lungo termine delle lesioni orali nei bambini e negli adolescenti. La vaccinazione è particolarmente raccomandata per i bambini di età compresa tra 11 e 12 anni, prima che possano essere esposti al virus¹⁶.

Fibroma

I fibromi traumatici linguali sono lesioni derivanti da reazioni infiammatorie in risposta a traumi locali o irritazioni croniche¹⁷ e nei bambini rappresentano il 4,5% di tutte le lesioni del cavo orale¹⁸. Queste lesioni si manifestano frequentemente in aree predisposte a traumi, come la lingua, la mucosa buccale e le gengive.

Figura 5. Fibroma del margine linguale sinistro (da: Monroe Jr. (2019) Intraoral Traumatic Fibroma)



La prevalenza dei fibromi è maggiore nei pazienti di età compresa tra 10 e 30 anni, ma possono verificarsi in individui di tutte le età. Si stima che la condizione colpisca più frequentemente le femmine rispetto ai maschi, con un rapporto di circa 2:1¹⁷.

I fattori di rischio significativi includono abitudini di auto-trauma, come il morso della lingua, l'uso di apparecchi ortodontici, malocclusioni dentali e altre forme di **irritazione cronica**¹⁹.

Clinicamente, i fibromi linguali si presentano come noduli solitari, ben circoscritti, indolori e di consistenza solida. La loro superficie può essere liscia o leggermente irregolare, e il colore varia dal rosa normale della mucosa orale a tonalità più scure in caso di infiammazione. Le dimensioni di queste lesioni possono variare notevolmente, da pochi millimetri fino a 1,5 cm²⁰. La posizione più comune per i fibromi si trova sulla superficie laterale della lingua, ma possono manifestarsi anche in altre aree del cavo orale, come la mucosa buccale e il labbro.

La **diagnosi** di fibroma linguale si basa principalmente su una **valutazione clinica**

dettagliata. In molti casi, la lesione è facilmente identificabile attraverso un esame visivo e palpatorio. Tuttavia, è fondamentale escludere altre condizioni orali potenzialmente più gravi, come i granulomi piogenici, i mucoceli o altre neoplasie benigne e maligne. A tal fine, un esame istopatologico è spesso necessario per confermare la diagnosi, rivelando una proliferazione di fibroblasti e fibre collagene disposte in fasci.

Il **trattamento** di scelta per i fibromi linguali è **l'escissione chirurgica** della lesione¹⁷. Questo approccio è generalmente efficace e porta a una risoluzione completa della lesione. La **recidiva** di fibromi traumatici è relativamente rara, ma può verificarsi se il trauma o l'irritazione locale persistono¹⁸. Pertanto, oltre all'intervento chirurgico, è essenziale educare il paziente e i genitori sulla natura della lesione e sull'importanza di evitare qualsiasi forma di trauma locale. Le abitudini di auto-trauma, come il morso della lingua o delle guance, devono essere identificate e affrontate. In questo contesto, è utile implementare tecniche di modifica del comportamento, come la sostituzione con attività alternative o l'uso di rinforzi positivi per incoraggiare il bambino a evitare tali comportamenti. Inoltre, per i pazienti che portano apparecchi ortodontici, è cruciale garantire che questi siano ben adattati e non presentino bordi sporgenti o irregolari che possano irritare la mucosa orale. I controlli regolari presso l'ortodontista possono aiutare a mantenere un corretto allineamento e a prevenire lesioni da apparecchi. Anche una corretta igiene orale è fondamentale; si consiglia di mantenere la bocca pulita per ridurre il rischio di infezioni e infiammazioni che potrebbero contribuire alla formazione di recidive. Una dieta equilibrata e l'evitare cibi irritanti o duri possono anche minimizzare il rischio di traumi alla mucosa orale.

Angioma

Gli angiomi della lingua, noti anche come emangiomi, sono neoplasie benigne costituite da una proliferazione anomala di cellule endoteliali, che formano vasi sanguigni. Sebbene il 60-70% degli emangiomi si manifesti nel distretto testa-collo, gli emangiomi orali sono relativamente rari²¹.

Infatti, gli emangiomi della lingua hanno una prevalenza che varia dal 3% al 10% nei neonati, con un'incidenza maggiore osservata nei bambini di sesso femminile e in quelli nati da madri più anziane o in situazioni di gravidanza multipla²².

Fattori di rischio associati includono la prematurità, il basso peso alla nascita e le complicazioni durante la gravidanza, come l'ipertensione gestazionale e il sanguinamento prenatale²¹.

Clinicamente, gli emangiomi della lingua si presentano come masse morbide, compressibili e di colore rosso vivo o bluastro, che possono variare in dimensioni da pochi millimetri a diversi centimetri.

Figura 7. Angioma linguale (da: Fu ZJ et al. (2015) Vascular endothelial growth factor expression and pathological changes in the local tissue of facial hemangiomas following injections with pure alcohol)



Queste lesioni possono essere sessili o peduncolate e, sebbene siano generalmente indolori, possono causare difficoltà nella masticazione, nella deglutizione e, in alcuni casi, compromissione della via aerea, soprattutto se di grandi dimensioni.

La **diagnosi** degli emangiomi della lingua è principalmente clinica e si basa sull'osservazione delle caratteristiche morfologiche delle lesioni, ma può essere supportata da esami diagnostici come l'ecografia Doppler, che consente di valutare la vascolarizzazione della lesione e differenziare gli emangiomi da altre anomalie vascolari. L'immunoistochimica, con marcatori come il GLUT-1, può essere utilizzata per confermare la diagnosi, distinguendo gli emangiomi dalle malformazioni vascolari²³.

Il **trattamento** degli emangiomi della lingua varia a seconda della loro dimensione, localizzazione e sintomatologia. Nella maggior parte dei casi, gli emangiomi infantili tendono a **involgere spontaneamente**, con una regressione significativa osservata entro i primi anni di vita²⁴. Tuttavia, nelle situazioni in cui la lesione causi sintomi significativi o non mostri segni di regressione, sono disponibili diverse opzioni terapeutiche.

Una delle terapie più comuni è l'uso di **beta-bloccanti**, in particolare il **propranololo**. Questo farmaco ha dimostrato un'efficacia significativa nel ridurre le dimensioni delle lesioni²⁵. Il meccanismo d'azione del propranololo non è ancora completamente compreso, ma si ritiene che esso induca vasocostrizione e apoptosi nelle cellule endoteliali, portando a una riduzione della proliferazione vascolare. In genere, il trattamento inizia con una dose bassa, che viene aumentata gradualmente, fino a raggiungere una dose terapeutica di circa 2-3 mg/kg al giorno, suddivisa in tre somministrazioni. La risposta al trattamento è spesso rapida, con segni di miglioramento visibili entro pochi giorni o settimane.

Un'altra opzione terapeutica è l'uso di **corticosteroidi**, sia in forma sistemica che intralesionale²⁶. I corticosteroidi possono aiutare a ridurre l'infiammazione e la proliferazione cellulare nell'emangioma. Tuttavia, il loro uso è generalmente limitato a situazioni in cui gli emangiomi causano sintomi significativi o sono a rischio di complicazioni. Gli effetti collaterali associati ai corticosteroidi, come la crescita stentata e le alterazioni dell'umore, ne limitano l'uso come trattamento di prima linea.

La **scleroterapia** è un'altra opzione non chirurgica che prevede l'iniezione di un agente

sclerotizzante, come il tetradecil solfato di sodio o l'etanolamina oleato, direttamente nell'emangioma²⁷. Questo trattamento provoca la distruzione delle cellule endoteliali e la chiusura dei vasi sanguigni, portando a una riduzione delle dimensioni della lesione. La scleroterapia può essere particolarmente utile nei casi di emangiomi più grandi o inaccessibili chirurgicamente. I risultati sono generalmente buoni, con una bassa incidenza di complicazioni, sebbene possano verificarsi reazioni locali come dolore o gonfiore.

In alcuni casi, si utilizzano terapie **laser**, come il laser a diodi o il laser Nd:YAG, per trattare emangiomi superficiali o per migliorare l'aspetto estetico delle lesioni²⁸. Queste terapie laser possono ridurre il flusso sanguigno all'emangioma e promuovere la regressione della lesione. Tuttavia, l'uso del laser è più efficace per emangiomi superficiali e potrebbe non essere adatto per lesioni più profonde o intramuscolari.

Infine, in circa il 10-20% dei casi, è necessario **intervenire chirurgicamente** per asportare la lesione²⁹. Nello specifico, il trattamento chirurgico è indicato in caso di:

- Compromissione funzionale con difficoltà nella masticazione, nella deglutizione o nella fonazione.
- Rischio di ulcerazione o emorragia: gli emangiomi che sono soggetti a traumi frequenti, come quelli localizzati in aree mobili della lingua, possono ulcerarsi e sanguinare, causando dolore e aumentando il rischio di infezione. In tali casi, la rimozione chirurgica può prevenire complicazioni e migliorare la qualità di vita del paziente.
- Lesioni di grandi dimensioni, specialmente quelli che non rispondono ad altre terapie.
- Insuccesso di trattamenti non chirurgici, specialmente nei casi in cui l'emangioma non mostra segni di regressione o continua a crescere.
- Preoccupazioni estetiche: gli emangiomi che si presentano come masse prominenti sulla lingua possono influenzare l'autonomia e l'autostima del bambino.

Tuttavia, la **recidiva** rimane una considerazione importante nel trattamento degli emangiomi della lingua. Sebbene la maggior parte degli emangiomi regredisca senza necessità di intervento, è stato riscontrato che circa il 16% dei casi può persistere o recidivare, richiedendo ulteriori trattamenti³⁰. La gestione delle recidive può includere ripetuti cicli di terapia medica o ulteriori interventi chirurgici, a seconda della risposta al trattamento e della gravità dei sintomi.

In conclusione, gli angiomi della lingua nel paziente pediatrico rappresentano una condizione clinica comune, ma complessa, che richiede una valutazione attenta e un approccio terapeutico multidisciplinare per garantire risultati ottimali e minimizzare il rischio di complicazioni a lungo termine.

Tabella 3. Caratteristiche cliniche e istopatologiche di papilloma, fibroma e angioma

<i>Tipo di lesione</i>	<i>Manifestazione clinica</i>	<i>Caratteristiche istopatologiche</i>	<i>Tipica presentazione pediatrica</i>
<i>Papilloma</i>	Lesione esofitica con aspetto moriforme o “a cavolfiore”, solitamente pedunculata, di colore bianco o roseo, solitaria	Proliferaazione papillare di epitelio squamoso pluristratificato, presenza di koilocitosi (se HPV-correlato)	Rara nei bambini, spesso localizzata a livello linguale o palatale e secondaria a infezione di HPV
<i>Fibroma</i>	Formazione nodulare cupoliforme a margini ben definiti, di consistenza aumentata e liscia, di colore roseo e che può essere pedunculata oppure sessile	Stroma di collagene denso, talvolta contenente fibroblasti stellati o giganti (in caso di fibroma a cellule giganti)	È la lesione benigna della lingua più comune nel bambino, spesso secondaria a traumatismo
<i>Angioma</i>	Massa soffice di colore rosso, blu o viola, elevata o piana e di dimensioni variabili; se compressa, può schiarirsi	Proliferaazione di cellule endoteliali dei vasi sanguigni (solitamente capillari o vene)	Più comune in neonati o bambini piccoli, può crescere rapidamente e/o involvere spontaneamente

Schwannoma

Lo schwannoma è un tumore benigno delle guaine nervose periferiche, raro nella popolazione pediatrica. Può manifestarsi sporadicamente o come parte di una sindrome, come la neurofibromatosi di tipo 2.

L'epidemiologia degli schwannomi del cavo orale nei pazienti pediatrici è scarsamente documentata, ma si stima che costituiscano circa l'1-2% di tutti gli schwannomi, con una predilizione per la lingua mobile, sebbene siano stati riportati casi rari di schwannomi alla base della lingua³¹. In una revisione della letteratura dal 1964 al 2020 sono stati identificati solo 21 casi di schwannoma della lingua in età pediatrica, con una leggera predilizione per il sesso maschile rispetto a quello femminile (52,4% vs 47,6%) e un'età di insorgenza compresa tra i 7 e i 15 anni³¹.

Clinicamente, gli schwannomi della lingua si presentano come **masse indolori e asintomatiche**; tuttavia, in alcuni casi, possono verificarsi sintomi come difficoltà nella deglutizione, alterazioni del gusto o sensazioni di disagio.

Figura 8. Schwannoma Orale (Da: Yun Cb, Kim Ym, Choi Js, Kim Jw (2021) Pediatric Schwannoma Of The Tongue: A Case Report And Review Of Literature)



La **diagnosi** si basa principalmente sugli esami istopatologici (aspetto bifasico con aree di Antoni A e B) e immunoistochimici (espressione della proteina S-100)³², nonché sull'aspetto alla RM.

L'**escissione chirurgica con approccio transorale** è considerata il trattamento di scelta³³. È fondamentale eseguire un'escissione completa con margini di tessuto sano per ridurre il rischio di recidiva.

Altre tecniche, come l'escissione assistita da laser CO2, sono state esplorate ma non sono ampiamente adottate.

Il rischio di recidiva dopo un'escissione completa è generalmente basso, ma può aumentare se l'intervento chirurgico è incompleto³⁴.

TUMORI MALIGNI

Le neoplasie maligne che insorgono nella lingua nella popolazione pediatrica consistono prevalentemente in sarcomi e linfomi. Il carcinoma a cellule squamose è raro nei bambini. Può essere difficile distinguere tra le singole neoplasie solo in base all'imaging, ma alcune caratteristiche di imaging possono suggerire benignità rispetto a malignità; ad esempio, una massa infiltrativa scarsamente circoscritta con variabili quantità di necrosi è più probabile che sia maligna. Una neoplasia, in particolare una neoplasia maligna, dovrebbe essere considerata se si osserva una protrusione marcata della lingua all'ecografia prenatale.

Rabdomiosarcoma

Il rabdomiosarcoma (RMS) è una neoplasia maligna derivante dalle cellule muscolari scheletriche embrionali ed è la forma più comune di sarcoma nei bambini.

Figura 9. Rabdomiosarcoma della lingua (Da: Oudrhiri M, Et Al. (2019) Rhabdomyosarcoma Of The Tongue)



Sebbene la localizzazione più comune del RMS sia il distretto testa-collo (circa 35-40% dei casi), seguita da sistema urogenitale ed estremità, il coinvolgimento della lingua è particolarmente raro, con solo sette casi riportati negli studi dell'Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies³⁵.

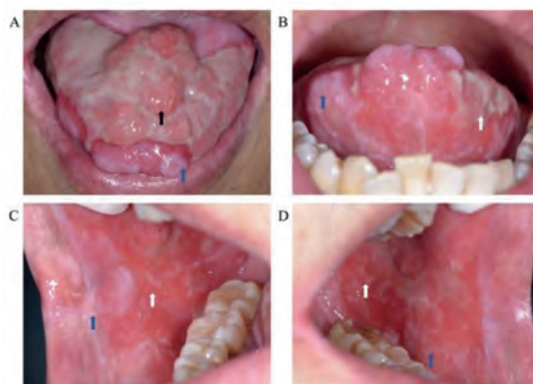
Tra i fattori di rischio associati troviamo alcune sindromi genetiche, come la sindrome di Li-Fraumeni, la sindrome di Beckwith-Wiedemann e la neurofibromatosi, che predisponendo i pazienti a sviluppare tumori maligni, possono aumentare l'incidenza di RMS³⁶.

Clinicamente, il RMS della lingua si presenta come una massa protrudente e non comprimibile, spesso accompagnata da difficoltà respiratorie secondarie all'ostruzione delle vie aeree³⁷.

La diagnosi è complessa e si basa su un approccio multidisciplinare che include imaging, biopsia e valutazione istopatologica. Nella RMN, i rabdomiosarcomi appaiono di solito come masse a margini poco definiti, infiltranti i tessuti circostanti, ipo- o isointense rispetto al tessuto muscolare nelle immagini pesate T1 e iperintense in modo eterogeneo nelle immagini pesate T2, con un forte enhancement al contrasto^{6,38}. Invece, nella TC, mostrano un enhancement eterogeneo al contrasto, con variabili quantità di calcificazione dei tessuti molli³⁸. L'analisi istologica mostra cellule fusiformi con segni di differenziazione muscolare ed è possibile confermare la presenza di cellule rabdomioblastiche mediante l'utilizzo di marcatori immunoistochimici come MyoD1 e myogenin, che sono cruciali per confermare la diagnosi³⁶.

Le opzioni terapeutiche per il RMS della lingua comprendono un approccio multimodale, che può includere chirurgia, chemioterapia e radioterapia³⁹. La resezione chirurgica è spesso il primo passo, seguita da un trattamento sistemico con schemi che includono vincristina, actinomomicina D e ciclofosfamide. Sebbene la radioterapia possa essere utilizzata, è generalmente riservata ai casi più avanzati o in presenza di recidive.

Figura 10. Lesioni orali multiple da linfoma follicolare (Da: Wu, Y. Et Al. (2022) Follicular Lymphoma Manifests As Multiple Erosive And Proliferative Lesions Of The Oral Mucosa: Case Report And Brief Literature Review)



Il rischio di recidiva è significativo, con tassi di recidiva che possono raggiungere il 20% nei tumori localizzati nelle regioni testa-collo⁴⁰.

La prognosi per i pazienti con RMS della lingua è variabile e dipende da diversi fattori, tra cui il tipo istologico, l'estensione della malattia al momento della diagnosi e la risposta al trattamento³⁹. È fondamentale un monitoraggio attento e follow-up regolari per identificare eventuali segni di recidiva e garantire un intervento tempestivo. La gestione dei pazienti pediatrici con RMS della lingua richiede un approccio integrato che consideri non solo l'aspetto oncologico, ma anche le implicazioni funzionali ed estetiche a lungo termine per il bambino.

Linfoma

I linfomi della lingua nei pazienti pediatrici, principalmente sotto forma di linfoma non-Hodgkin (LNH), rappresentano una rara neoplasia maligna⁴¹.

Il linfoma di Burkitt è il tipo più comune nei bambini, specialmente in Africa, con un'incidenza elevata tra i 3 e i 15 anni e con coinvolgimento della testa e del collo che si verifica nel 60% dei pazienti⁴². Sebbene il linfoma di Burkitt che coinvolge la lingua sia raro, è una diagnosi importante da fare rapidamente, a causa del suo tempo di raddoppiamento estremamente veloce che può contribuire a morbidità e mortalità per lo sviluppo di ostruzione acuta delle vie aeree.

I fattori di rischio includono l'infezione da virus Epstein-Barr (EBV) e condizioni di immunosoppressione, come l'HIV⁴².

Clinicamente, questi linfomi si manifestano come masse indolori sulla lingua, talvolta determinanti l'insorgenza di odinofagia, disfagia e dispnea, e possono essere confusi con altre patologie orali.

La diagnosi richiede un approccio multidisciplinare, comprendente esami clinici, imaging e biopsia per confermare la natura neoplastica della lesione⁴¹.

Il trattamento si basa principalmente sulla chemioterapia, eventualmente associata alla radioterapia, mentre la chirurgia può essere considerata per ridurre il carico tumorale⁴¹.

La prognosi per i bambini è generalmente migliore rispetto agli adulti, grazie a protocolli terapeutici più intensivi e a una maggiore tolleranza ai trattamenti, rendendo fondamentale un monitoraggio attento per gestire eventuali recidive e gli effetti collaterali delle terapie.

Carcinoma squamocellulare

Il carcinoma squamoso della lingua (SCC) nei pazienti pediatrici è una forma rara e aggressiva di neoplasia epiteliale maligna. Sebbene la maggior parte dei casi di SCC si verifichi in adulti di età avanzata, si stima che lo 0,6% di tutti i carcinomi orali venga diagnosticato in pazienti di età inferiore ai 20 anni⁴³. I fattori di rischio per lo sviluppo di SCC nei bambini spesso differiscono da quelli degli adulti, in quanto i tradizionali fattori comportamentali come l'uso di tabacco e alcol sono meno comuni in questa fascia di età. Tuttavia, condizioni genetiche come l'anemia di Fanconi e lo xeroderma pigmentoso sono state associate a un rischio maggiore di sviluppare SCC⁴⁴.

Clinicamente, il carcinoma squamoso della lingua si presenta tipicamente come un'ulcerazione persistente, una massa indurita o una lesione verrucosa con bordi irregolari, accompagnata da sintomi come dolore o difficoltà nella deglutizione.

La diagnosi precoce è cruciale e si basa su un'accurata valutazione clinica e su esami istopatologici che confermano la presenza di cellule tumorali⁴³. La diagnosi può essere complicata dalla somiglianza delle lesioni tumorali con processi infiammatori benigni, rendendo fondamentale una stretta collaborazione tra clinici e patologi.

Le opzioni terapeutiche per il SCC della lingua nei pazienti pediatrici comprendono chirurgia, che può includere resezione parziale o totale della lingua, radioterapia e chemioterapia⁴³. Recentemente, i protocolli di trattamento hanno iniziato a includere terapie mirate, sebbene la maggior parte dei pazienti pediatrici possa beneficiare delle stesse linee guida terapeutiche adottate per gli adulti, data la somiglianza nei risultati clinici quando si controllano le variabili di stadio e trattamento.

Figura 11. SCC del margine linguale sinistro (Da: Chaudhary, N., Gupta, D. K., et al (2016). Squamous Cell Carcinoma Of Tongue In A 12-Year-Old Child)



Bibliografia

1. Morris, L. G. T.; Patel, S. G.; Shah, J. P.; Ganly, I. Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue in the Pediatric Age Group. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2010**, 136 (7), 697–701. <https://doi.org/10.1001/archoto.2010.94>.
2. Horn, C.; Thaker, H. M.; Tampakopoulou, D. A.; De Serres, L. M.; Keller, J. L.; Haddad, J. Tongue Lesions in the Pediatric Population. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2001**, 124 (2), 164–169. <https://doi.org/10.1067/mhn.2001.112304>.
3. Tröbs, R.-B.; Mader, E.; Friedrich, T.; Bennek, J. Oral Tumors and Tumor-like Lesions in Infants and Children. *Pediatr. Surg. Int.* **2003**, 19 (9–10), 639–645. <https://doi.org/10.1007/s00383-003-0983-8>.
4. Tanaka, N.; Murata, A.; Yamaguchi, A.; Kohama, G. Clinical Features and Management of Oral and Maxillofacial Tumors in Children. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* **1999**, 88 (1), 11–15. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(99\)70186-1](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70186-1).
5. Chan, K. H.; Martini, R.; Bradley, W. F.; Stool, S. E. Pediatric Otolaryngology: A Psychosocial Perspective. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **1995**, 32 (2), 159–166. [https://doi.org/10.1016/0165-5876\(94\)01113-C](https://doi.org/10.1016/0165-5876(94)01113-C).
6. Donnelly, L.; Jones, B.; Strife, J. Imaging of Pediatric Tongue Abnormalities. **2000**. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.2.1750489>.
7. Avon, S.-L.; Klieb, H. B. E. *Oral Soft-Tissue Biopsy: An Overview* | JCDA. <https://jcda.ca/article/c75> (accessed 2025-11-10).
8. Rowe, J.; Rathod, R.; Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Barts Health Trust, United Kingdom; Dean, S.; Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Barts Health Trust, United Kingdom; Nasser, N.; Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Barts Health Trust, United Kingdom. The Efficacy of Punch Biopsies in Diagnosing Intra-Oral Lesions in OMFS. *J. Dent. Oral Disord.* **2023**, 9 (2). <https://doi.org/10.26420/jdentoraldisord.2023.1181>.
9. Di Spirito, F.; Pantaleo, G.; Di Palo, M. P.; Amato, A.; Raimondo, A.; Amato, M. Oral Human Papillomavirus Benign Lesions and HPV-Related Cancer in Healthy Children: A Systematic Review. *Cancers* **2023**, 15 (4), 1096. <https://doi.org/10.3390/cancers15041096>.
10. Smith, E. M.; Swarnavel, S.; Ritchie, J. M.; Wang, D.; Haugen, T. H.; Turek, L. P. Prevalence of Human Papillomavirus in the Oral Cavity/Oropharynx in a Large Population of Children and Adolescents. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2007**, 26 (9), 836–840. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318124a4ae>.
11. Durzyńska, J.; Pacholska-Bogalska, J.; Kaczmarek, M.; Hanć, T.; Durda, M.; Skrzypczak, M.; Goździcka-Józefiak, A. HPV Genotypes in the Oral Cavity/Oropharynx of Children and Adolescents: Cross-Sectional Survey in Poland. *Eur. J. Pediatr.* **2011**, 170 (6). <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1345-x>.
12. Syrjänen, S. Current Concepts on Human Papillomavirus Infections in Children. *APMIS* **2010**, 118 (6–7), 494–509. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02620.x>.
13. Krawczyk, E.; Suprynowicz, F. A.; Liu, X.; Dai, Y.; Hartmann, D. P.; Hanover, J.;

- Schlegel, R. Koilocytosis: A Cooperative Interaction between the Human Papillomavirus E5 and E6 Oncoproteins. *Am. J. Pathol.* **2008**, 173 (3), 682–688. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080280>.
14. Lee, C. Y. Oral Squamous Papilloma on the Tongue of a 12-Year Old Female: Report of a Case with Human Papilloma Virus Literature Review. *Interv. Pediatr. Dent. Open Access J.* **2019**, 2 (4). <https://doi.org/10.32474/IPDOAJ.2019.02.000145>.
15. Ilea, A.; Bosca, B.; Miclaus, V.; Rus, V.; Babant, A. M.; Mesaros, A.; Crisan, B.; Câmpian, R. S. Oral Human Papillomavirus Infection in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2016**, 35 (2), e65. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000978>.
16. Saslow, D.; Andrews, K. S.; Manassaram-Baptiste, D.; Smith, R. A.; Fontham, E. T. H.; Group, the A. C. S. G. D. Human Papillomavirus Vaccination 2020 Guideline Update: American Cancer Society Guideline Adaptation. *CA. Cancer J. Clin.* **2020**, 70 (4), 274–280. <https://doi.org/10.3322/caac.21616>.
17. Bhayade, S.; Chandak, S.; Bhondey, A.; Atulkar, M.; Sawarkar, P. Traumatic Fibroma-A Rare Soft Tissue Entity in a Paediatric Patient. **2020**.
18. Lalchandani, C. M.; Tandon, S.; Rai, T. S.; Mathur, R.; Kajal, A. Recurrent Irritation Fibroma-“What Lies Beneath”: A Multidisciplinary Treatment Approach. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* **2020**, 13 (3), 306–309. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1769>.
19. Asundaria, R. R.; Tavargeri, A. Excision of Traumatic Fibroma of the Tongue in a Pediatric Patient: A Case Report. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* **2023**, 16 (1), 166–169. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-2492>.
20. Rathva, V. J. Traumatic Fibroma of Tongue. *BMJ Case Rep.* **2013**, 2013, bcr2012008220. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008220>.
21. Lyssy, L. A.; Puckett, Y. Oral Hemangiomas. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), **2025**.
22. Barrón-Peña, A.; Martínez-Borras, M. A.; Benítez-Cárdenas, O.; Pozos-Guillén, A.; Garrocho-Rangel, A. Management of the Oral Hemangiomas in Infants and Children: Scoping Review. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* **2020**, 25 (2), e252–e261. <https://doi.org/10.4317/medoral.23329>.
23. Rashmi, G.; Dilip, S.; Varma, S.; Wasim, K.; Gangavati, R. A Review of Hemangiomas of the Oral Cavity. *Unique J. Med. Dent. Sci.* **2015**, 03, 4–6.
24. Yuhan, B. T.; Svider, P. F.; Mutchnick, S.; Sheyn, A. Benign and Malignant Oral Lesions in Children and Adolescents: An Organized Approach to Diagnosis and Management. *Pediatr. Clin. North Am.* **2018**, 65 (5), 1033–1050. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.05.013>.
25. Léauté-Labrèze, C.; Hoeger, P.; Mazereeuw-Hautier, J.; Guibaud, L.; Baselga, E.; Posiunas, G.; Phillips, R. J.; Caceres, H.; Gutierrez, J. C. L.; Ballona, R.; Friedlander, S. F.; Powell, J.; Perek, D.; Metz, B.; Barbarot, S.; Maruani, A.; Szalai, Z. Z.; Krol, A.; Boccard, O.; Foelster-Holst, R.; Bosch, M. I.; Su, J.; Buckova, H.; Torrelo, A.; Cambazard, F.; Grantzow, R.; Wargon, O.; Wyrzykowski, D.; Roessler, J.; Bernabeu-Wittel, J.; Valencia, A. M.; Przewratil, P.; Glick, S.; Pope, E.; Birchall, N.; Benjamin, L.; Mancini, A. J.; Vabres, P.; Souteyrand, P.; Frieden, I. J.; Berul, C. I.; Mehta, C.

- R.; Prey, S.; Boralevi, F.; Morgan, C. C.; Heritier, S.; Delarue, A.; Voisard, J.-J. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *N. Engl. J. Med.* **2015**, 372 (8), 735–746. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404710>.
26. Greene, A. K.; Couto, R. A. Oral Prednisolone for Infantile Hemangioma: Efficacy and Safety Using a Standardized Treatment Protocol. *Plast. Reconstr. Surg.* **2011**, 128 (3), 743–752. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182221398>.
27. Han, L.-N.; Wang, Y.-B.; Tian, R.-X.; Huang, W.-Y.; Smeets, R.; Gosau, M.; Kluwe, L.; Yan, M.; Rutkowski, R.; Friedrich, R. E. Sclerotherapy With Polidocanol Is Highly Effective for Treating Oral Cavernous Hemangiomas in Children. *Vivo Athens Greece* **2025**, 39 (4), 2109–2114. <https://doi.org/10.21873/invivo.14006>.
28. Farghaly, M. A.; Nasreldin, H. M.; Saafan, A. M.; Arafat, A. E.; Abdullateef, K. S.; Kaddah, S. N.; Wishahy, A. M. The Role of Diode Laser in Management of Oral Hemangiomas and Venous Malformations. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* **2025**, 30 (4), 464–468. https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_257_24.
29. McHeik, J. N.; Renauld, V.; Duport, G.; Vergnes, P.; Levard, G. Surgical Treatment of Haemangioma in Infants. *Br. J. Plast. Surg.* **2005**, 58 (8), 1067–1072. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2005.04.029>.
30. Mariani, L. G.; Ferreira, L. M.; Rovaris, D. L.; Bonamigo, R. R.; Kiszewski, A. E. Infantile Hemangiomas: Risk Factors for Complications, Recurrence and Unaesthetic Sequelae. *An. Bras. Dermatol.* **2022**, 97 (1), 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.05.009>.
31. Yun, C. B.; Kim, Y.-M.; Choi, J.-S.; Kim, J. W. Pediatric Schwannoma of the Tongue: A Case Report and Review of Literature. *World J. Clin. Cases* **2021**, 9 (24), 7212–7217. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i24.7212>.
32. Thompson, L. D. R.; Koh, S. S.; Lau, S. K. Tongue Schwannoma: A Clinicopathologic Study of 19 Cases. *Head Neck Pathol.* **2019**, 14 (3), 571–576. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01071-9>.
33. Naidu, G. S.; Sinha, S. M. Schwannoma of the Tongue: An Unusual Presentation in a Child. *Indian J. Dent. Res.* **2010**, 21 (3), 457. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.70790>.
34. Singh, A.; Kuzhikkali, V.; Kairo, A. K. Recurrent Schwannoma of the Tongue in a Pediatric Patient-Report of a Rare Case with an Updated Review of Literature. *Egypt. J. Otolaryngol.* **2021**, 37 (1), 33. <https://doi.org/10.1186/s43163-021-00101-0>.
35. Rb, R.; Hm, M.; Jr, A.; Rj, A.; Ss, D.; Sj, Q.; Md, W.; Es, W.; Wm, C. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. *Sarcoma* **2001**, 5 (1). <https://doi.org/10.1080/13577140120048890>.
36. Dziuba, I.; Kurzawa, P.; Dopierała, M.; Larque, A. B.; Januszkiewicz-Lewandowska, D. Rhabdomyosarcoma in Children – Current Pathologic and Molecular Classification. *Pol. J. Pathol.* **2018**, 69 (1), 20–32. <https://doi.org/10.5114/pjp.2018.75333>.
37. Skelton, V. A.; Goodwin, A. Perinatal Management of a Neonate with Airway Obstruction Caused by Rhabdomyosarcoma of the Tongue. *Br. J. Anaesth.* **1999**,

- 83 (6), 951–955. <https://doi.org/10.1093/bja/83.6.951>.
38. Haber, M. A.; Jaimes, C.; Lee, E. Y.; Juliano, A. F. *Pediatric Tongue Lesions: An Often-Overlooked but Important Collection of Diagnoses*. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22121>.
39. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In *PDQ Cancer Information Summaries*; National Cancer Institute (US): Bethesda (MD), 2002.
40. Pappo, A. S.; Meza, J. L.; Donaldson, S. S.; Wharam, M. D.; Wiener, E. S.; Qualman, S. J.; Maurer, H. M.; Crist, W. M. Treatment of Localized Nonorbital, Nonparameningeal Head and Neck Rhabdomyosarcoma: Lessons Learned from Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2003**, 21 (4), 638–645. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.032>.
41. Silva, T. D. B.; Ferreira, C. B. T.; Leite, G. B.; Pontes, J. R. de M.; Antunes, H. S. *Oral manifestations of lymphoma: a systematic review*. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.665>.
42. Manolopoulos, L.; Nikolopoulos, T. P.; Yiotakis, J.; Karapatsas, J.; Maris, A.; Ferekidis, E. *Burkitt's Lymphoma in the Base of the Tongue: Differential Diagnosis and Management*; S. Karger AG, 2003; Vol. 65, pp 226–229. <https://www.proquest.com/docview/225068219/abstract/9258CF3AB1144B22PQ/1> (accessed 2025-11-09).
43. Acharya, S.; Godhi, B. S.; Satish, S. Oral Cancer in Children - A Brief on the Latest Ongoings. **2023**.
44. Harirchi, I.; Hakimian, S.; Kiamoosavi, S.; Mahmoodzadeh, H. Childhood Tongue Squamous Cell Carcinoma. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* **2012**, 17 (5), 495–497.

CAPITOLO 8

Tumori delle Ghiandole Salivari

Tumori delle Ghiandole Salivari (<i>Giovanni Cristalli, Rocco Roma</i>)	117
Introduzione.....	117
Epidemiologia e Classificazione	117
Diagnosi e Work-up	119
Principali Istotipi	120
Trattamento	120
Follow-up e Sorveglianza	121
Prognosi e Outcome	121
Considerazioni Pediatriche Specifiche	122
Conclusioni	122
Bibliografia	124

TUMORI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

Giovanni Cristalli, Rocco Roma

U.O.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

INTRODUZIONE

I tumori delle ghiandole salivari in età pediatrica rappresentano entità rare ma clinicamente importanti per il pediatra ORL. Sebbene la maggior parte delle neoplasie delle ghiandole salivari sia benigna anche nei bambini, la percentuale di malignità è relativamente più alta rispetto agli adulti e richiede una vigilanza attenta. Recenti studi mostrano che circa il 22% delle neoplasie pediatriche delle ghiandole salivari sono maligne in una serie di 50 pazienti.

Dal punto di vista anatomico ed embriologico, le ghiandole salivari, in particolare la parotide, la sottomandibolare e le ghiandole salivari minori, rivestono nella popolazione pediatrica un ruolo in cui l'interazione tra crescita, sviluppo cranio-facciale, e preservazione della funzione (inclusa la deglutizione, la fonazione, la produzione di saliva) assume un'importanza aggiuntiva rispetto all'adulto. Ciò rende la gestione chirurgica e clinica particolarmente delicata nel bambino, con l'obiettivo di massimizzare la guarigione oncologica e minimizzare sequele funzionali e morfologiche.

Lo scopo di questo capitolo è di fornire una panoramica aggiornata sugli aspetti clinici-pratici: epidemiologia e classificazione, presentazione clinica, iter diagnostico, principali istotipi, trattamento, prognosi e follow-up, con particolare attenzione agli elementi peculiari della popolazione pediatrica.

EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

Epidemiologia

I tumori delle ghiandole salivari nei bambini sono molto rari. Le stime riportano un'incidenza nell'ordine di 0,8–1,4/1.000.000 sotto i 20 anni per i carcinomi delle ghiandole salivari. In una revisione sistematica recente, è stato riportato che, escluse le lesioni vascolari, i neoplasmi salivari pediatrici costituiscono circa l'8,1% di tutti i tumori pediatrici di testa-collo.

Nella serie più recente di 50 bambini con neoplasie primarie delle ghiandole salivari, 39 (78 %) erano benigni e 11 (22 %) maligni. Altri studi più datati segnalavano quote di malignità anche fino al 49% in piccoli campioni.

Vi è una predominanza del sesso femminile nei tumori pediatrici delle ghiandole salivari. La sede più comune è la ghiandola parotide, seguita dalla sottomandibolare, mentre le ghiandole salivari minori sono significativamente più rare nei bambini.

Classificazione

Dal punto di vista istologico si utilizzano le classificazioni previste per le ghiandole salivari (in accordo con la World Health Organization, WHO), distinguendo tumori benigni e maligni. Pur essendo valide le stesse categorie degli adulti, nei bambini emergono alcune varianti e istotipi con frequenza diversa e un comportamento biologico peculiare.

Nella pratica clinica pediatrica conviene distinguere in categorie principali:

- Benigni (es. Adenoma pleomorfo)
- Maligni (es. Carcinoma mucoepidermoide, Carcinoma adenoideo cistico, Carcinoma acinico, e varianti più rare come Mammary-analogue secretory carcinoma – MASC)

È fondamentale per il clinico pediatrico conoscere che, rispetto all'adulto, in età pediatrica la proporzione di maligni può essere relativamente elevata e le strategie diagnostiche e terapeutiche devono tenerne conto.

Presentazione Clinica

La presentazione clinica dei tumori delle ghiandole salivari in età pediatrica può essere insidiosa: spesso si manifesta come una tumefazione della regione parotidea o sottomandibolare, ma è importante saper riconoscere gli elementi sospetti di malignità.

Segni e sintomi tipici

- Massa cervico-facciale (a livello della loggia della parotide o sotto il margine della mandibola) che può essere indolore, di consistenza variabile, a crescita lenta o progressiva.
- A volte una crescita più rapida può suggerire malignità o un comportamento più aggressivo.
- Il coinvolgimento del nervo facciale (paresi o paralisi) è un segno di gravità, che richiede indagine immediata.
- Linfadenopatie regionali secondarie possono comparire nei casi maligni.
- Dolore, aumento rapido di volume, ulcerazione della cute sovrastante, trasparenza cutanea, infiltrazione tissutale sono elementi che devono far sospettare una neoplasia maligna.

Elementi suggerenti di malignità

- Inadeguata delimitazione della massa.
- Crescita rapida (< 6-12 mesi).
- Dolore o paralisi del nervo facciale.
- Linfonodi significativamente aumentati o coinvolgimento metastatico.
- Età molto giovane (ad esempio <10 anni) in cui, seppur i dati siano limitati, sembra esserci una peggiore prognosi.

È essenziale per il pediatra ORL avere un alto grado di sospetto e avviare tempestivamente l'iter diagnostico, data la rarità della patologia ma il potenziale impatto.

DIAGNOSI E WORK-UP

Esame obiettivo

L'esame clinico iniziale deve comprendere: ispezione e palpazione della regione parotidea e sottomandibolare, valutazione della consistenza, mobilità, delimitazione della massa, eventuale coinvolgimento del nervo facciale (ad esempio valutazione dei rami funzionali del nervo), presenza di linfadenopatie, valutazione intra-orale (in particolare per eventuali masse delle ghiandole salivari minori), esame della cavità orale, palato molle e duro, aspetto della cute sovrastante.

Esami di imaging

- Ecografia con Doppler: spesso prima scelta in età pediatrica per la sua rapidità, assenza di radiazioni, e capacità di distinguere masse solide vs cistiche, valutare vascularizzazione, contorni e interessamento linfonodale.
- Risonanza magnetica (RM) con mdc: eccellente per definire l'estensione locale della lesione, coinvolgimento perineurale, rapporto con le strutture nervose facciali, e per pianificare un approccio chirurgico. L'articolo di Inarejos Clemente et al. (2018) descrive i principali pattern radiologici dei noduli parotidici pediatrici.
- Tomografia computerizzata (TC): utile in presenza di sospetta erosione ossea o coinvolgimento del condotto stilomandibolare o se è necessaria la valutazione dei versamenti o strutture ossee.
- Al pari di altre neoplasie pediatriche di testa-collo, la discussione multidisciplinare con radiologia, chirurgia, oncologia pediatrica è fondamentale.

Biopsia/FNAB/Core-biopsy

- L'agoaspirato con ago sottile (FNAB) può essere utilizzato in alcuni casi per distinguere benigno vs maligno, ma in età pediatrica la sensibilità e specificità sono più limitate; inoltre, l'uso della core-biopsy è in aumento per migliorare l'accuratezza diagnostica.
- Va evitata l'incisione o resezione incompleta prima di una diagnosi definitiva, in quanto può aumentare il rischio di recidiva o diffusione.
- In molti casi, la decisione di intervento viene presa dopo imaging e panel multidisciplinare, senza necessariamente una biopsia aperta preventiva.
- Le linee guida della PARTNER / EXPeRT (Europa) indicano che la chirurgia con intento diagnostico-terapeutico rimane spesso la strategia scelta.

Discussione multidisciplinare

Data la rarità della malattia e la necessità di preservare funzione e crescita facciale, è indispensabile la valutazione in un centro multidisciplinare ORL pediatrico con oncologia pediatrica, radiologia pediatrica, chirurgia maxillo-facciale/ORL, anatomia patologica esperta.

PRINCIPALI ISTOTIPI

Tumori benigni: L'Adenoma Pleomorfo è il tumore benigno maggiormente riscontrato in età pediatrica delle ghiandole salivari maggiori e minori. Nella serie pediatrica recente da Jesberg et al., su 50 casi dopo un follow-up, 36/39 benigni (92 %) erano adenomi pleomorfi.

Altri tumori benigni (molto più rari nei bambini) includono il tumore di Warthin, che però è praticamente eccezionale in età pediatrica.

Tumori maligni: Nella popolazione pediatrica, i tumori maligni delle ghiandole salivari più comuni includono:

- Carcinoma mucoepidermoide (MEC): uno degli istotipi più frequenti. In uno studio classico, nei bambini e adolescenti rappresentava circa il 39,6% delle neoplasie epiteliali delle ghiandole salivari.
- Carcinoma acinico: nella più recente serie di Jesberg et al., era il tipo maligno più frequente (7/11 casi maligni = 64 %).
- Carcinoma adenoideo cistico (ACC): anche se meno frequente nei bambini rispetto agli adulti, comunque rilevato e con potenziale per perineural invasion. Le linee guida pediatriche indicano che per l'ACC nei bambini, la sopravvivenza a 5 anni era circa 93%.
- Mammary-analogue secretory carcinoma (MASC): entità più recente, descritta anche nei bambini, caratterizzata da fusione ETV6::NTRK3. Altri tumori più rari in età pediatrica: sialoblastoma (tumore embrionale delle ghiandole salivari nei neonati o molto piccoli), tumori mioepiteliali, carcinomi ex adenoma pleomorfo, sarcomi della ghiandola salivare.

Caratteristiche biologiche e comparazione con gli adulti

Nei bambini, si osserva una maggiore percentuale di tumori maligni rispetto agli adulti (alcuni studi riportano fino al 50% nei bambini, contro 15-25% negli adulti) sebbene l'incidenza assoluta sia bassa. Inoltre, l'estensione e la velocità di crescita tendono a essere diverse: ad esempio la diagnosi può essere ritardata (12-24 mesi in alcuni casi) a causa della lentezza della crescita e dell'assenza di sintomi. Ciò richiede un'attenzione clinica elevata.

TRATTAMENTO

Principi generali

Il trattamento dei tumori delle ghiandole salivari in età pediatrica deve equilibrare la radicalità oncologica e la preservazione della funzione (nervo facciale, produzione salivare, sviluppo cranio-facciale). Le linee guida europee pediatriche (EXPeRT / PARTNER) raccomandano la chirurgia quale trattamento principale, con radioterapia e chemioterapia in casi selezionati ad alto rischio.

Chirurgia

- La resezione chirurgica completa rappresenta il cardine del trattamento, sia nei tumori benigni che maligni, quando possibile.
- Per la ghiandola parotide, si privilegia la parotidectomia superficiale o totale con monitoraggio del nervo facciale; la preservazione del nervo è un obiettivo importante.
- In presenza di margini positivi, infiltrazione perineurale, estensione extracapsulare o linfonodale, può essere necessaria una dismissione linfonodale (neck dissection) o una revisione chirurgica.
- Nei casi benigni, un approccio conservativo, pur con margini adeguati e controllo clinico-radiologico, è spesso sufficiente, purché siano garantiti margini negativi.
- Nel caso di tumori delle ghiandole salivari minori o localizzazione complessa (palato, vie aerodigestive superiori), può essere necessaria la collaborazione con chirurgia maxillo-facciale.
- In età pediatrica occorre porre attenzione alle condizioni di crescita del volto, alla simmetria, e all'impatto estetico: questo può motivare scelte chirurgiche più conservative, nei limiti della sicurezza oncologica.

Radioterapia e chemioterapia

- La radioterapia è riservata ai casi di alto rischio: tumori ad alto grado, margini positivi, estensione perineurale, linfonodi positivi, recidiva locale, metastasi a distanza. In bambini, la radioterapia richiede un'attenta valutazione del rischio di crescita ossea, morbidità tardiva e sviluppo facciale.
- La chemioterapia ha un ruolo molto limitato nelle neoplasie salivari pediatriche, utilizzata solo in casi selezionati, recidivi o metastatizzati.
- Terapie target (es. in presenza di fusione NTRK nei casi di MASC) sono emergenti e possono rappresentare un'opzione in contesti di recidiva/metastasi.

FOLLOW-UP E SORVEGLIANZA

- Un programma di follow-up a lungo termine è indispensabile, anche nei tumori benigni, per monitorare recidive tardive, secondarismi, e possibili complicanze funzionali (disfunzione salivare, crescita facciale, nervo facciale).
- Le linee pediatriche indicano che la sopravvivenza a 5 anni nei tumori delle ghiandole salivari pediatriche è circa del 95%.
- In presenza di fattori di rischio (margini positivi, linfonodi coinvolti, perineural invasion), il follow-up deve essere intensificato con imaging periodico e valutazione clinica.

PROGNOSI E OUTCOME

La prognosi dei tumori delle ghiandole salivari in età pediatrica è generalmente favorevole se la diagnosi e il trattamento sono tempestivi e adeguati. Le principali evidenze mostrano:

- Un tasso di sopravvivenza globale (overall survival, OS) a 5 anni dell'ordine del 93-

96% per le neoplasie salivari pediatriche maligne.

- Il tasso di recidiva locale nei benigni (es. adenoma pleomorfo) è basso se la resezione chirurgica è completa: ad esempio nelle neoplasie delle ghiandole salivari minori in età pediatrica, un tasso di recidiva del 13% (in un gruppo di 42 adenomi pleomorfi) è stato riportato.
- In uno studio recente su bambini, la recidiva locale è stata osservata nel 7,7% dei casi benigni e nel 9,1% dei maligni.
- I fattori prognostici negativi includono: età <10 anni, istotipo ad alto grado, margini chirurgici positivi, presenza di metastasi linfonodali, perineural invasion, storia di terapia precedente (ad esempio in pazienti con leucemia/linfoma) che sviluppano un carcinoma mucoepidermoide secondario.
- È da sottolineare che, nonostante l'elevata sopravvivenza, la gestione delle complicanze a lungo termine (disfunzione del nervo facciale, xerostomia, deformità facciali, problemi di crescita) è cruciale.

CONSIDERAZIONI PEDIATRICHE SPECIFICHE

- La crescita facciale e lo sviluppo cranio-mandibolare rappresentano un aspetto peculiare nei bambini che deve guidare la scelta della strategia terapeutica, in particolare la scelta tra approccio più conservativo vs. radicale.
- La preservazione della funzione del nervo facciale, della produzione salivare e della qualità della vita (inclusa la fonazione e la deglutizione) è centrale nella pianificazione.
- L'impatto estetico (cicatrici, asimmetrie, retrazione cutanea) e l'effetto psicologico di un intervento chirurgico in età evolutiva non vanno sottovalutati.
- La necessità di un follow-up a lungo termine è accentuata in età pediatrica, perché le sequele possono emergere dopo anni (alterazioni dello sviluppo osseo facciale, disfunzione del nervo facciale, recidive tardive).
- La collaborazione tra ORL pediatrico, oncologia pediatrica, chirurghi maxillo-facciali, radiologi intervencionisti e team di supporto psicologico/riabilitativo è fondamentale.
- Nei casi di tumori rarissimi (es. sialoblastoma), la storia naturale, il corretto inquadramento e le linee terapeutiche sono meno definite, e possono richiedere referral a centri di alta specializzazione.

CONCLUSIONI

- I tumori delle ghiandole salivari in età pediatrica, pur essendo rari, richiedono un alto grado di attenzione da parte del clinico ORL pediatrico.
- La presentazione clinica può essere subdola e l'iter diagnostico va avviato precocemente con imaging adeguato e team multidisciplinare.
- La chirurgia completa rimane il pilastro terapeutico, con radioterapia e chemioterapia riservate a casi selezionati ad alto rischio.
- La prognosi è generalmente molto buona (sopravvivenza a 5 anni circa 95%), ma è fondamentale la gestione a lungo termine delle sequele funzionali, estetiche e dello

sviluppo.

- L'approccio pediatrico richiede considerazione della crescita facciale, della funzione nervosa, e della qualità della vita del piccolo paziente.
- Raccomandiamo che i casi vengano trattati in centri di riferimento esperti e che sia previsto un follow-up prolungato e ben strutturato.

Bibliografia

1. Jesberg P, et al. "Pediatric primary salivary gland tumors." *Am J Otolaryngol.* **2023**; doi:10.1016/j.amjoto.2023.103948.
2. Schneider DT, et al. "Salivary gland carcinomas in children and adolescents." *Head & Neck Oncology.* **2023**.
3. da-Cruz-Perez DE, et al. "Salivary gland tumors in children and adolescents: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 53 cases." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* **2004** Jul;68(7):895-902.
4. "Childhood Salivary Gland Tumors Treatment (PDQ®)." *National Cancer Institute (NCI).* Aug 23 **2024**.
5. Coleman M, et al. "Exploring the Epidemiology and Survival Trends in Pediatric Salivary Gland Tumours." *Cancers.* **2023**;30(7):456.
6. Surun A, et al. "Salivary gland carcinoma in children and adolescents – Standard Clinical Practice Document." EXPeRT/ERN-PAEDCAN. 2021.
7. Inarejos Clemente EJ, et al. "Imaging Evaluation of Pediatric Parotid Gland Abnormalities." *Radiology.* **2018**.

CAPITOLO 9

Tumori Laringei in età Pediatrica

Tumori Laringei in età Pediatrica (<i>Miriam Torsello, Marilena Trozzi, Duino Meucci</i>) ..	127
Introduzione.....	127
Tumori Benigni	128
Tumori Maligni	139
Bibliografia	142

TUMORI LARINGEI IN ETÀ PEDIATRICA

Miriam Torsello, Marilena Trozzi, Duino Meucci

U.O.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

INTRODUZIONE

I tumori della laringe sono un gruppo eterogeneo di patologie che, in età pediatrica, presentano un profilo nettamente diverso rispetto all'adulto. Le forme benigne risultano predominanti in ambito pediatrico e, fra queste, la papillomatosi respiratoria ricorrente (RRP) è la più rappresentata, con un'incidenza di circa 0,2 per 100.000 bambini; nei Paesi ad alta copertura vaccinale anti-HPV sono stati riportati tassi ancora inferiori, compresi fra 0,02 e 0,5 per 100.000¹. Tra le altre forme benigne rientrano le lesioni vascolari, in particolare l'emangioma subglottico, che rappresenta circa l'1,5% di tutte le anomalie laringee congenite. Le forme maligne sono rare. La sede laringea rappresenta meno del 3% dei rabdomiosarcomi del distretto testa-collo, con poche decine di casi complessivamente riportati²; il carcinoma squamoso (SCC) in età pediatrica è descritto solo in numerosità molto limitata³. La presentazione clinica è strettamente dipendente dall'età del paziente, dalla sede della lesione e dalla sua natura. Nel neonato la sintomatologia è prevalentemente legata al grado di compromissione dell'asse respiratorio: lo stridore inspiratorio costituisce il segno cardine, spesso presente sin dalle prime settimane di vita. Ad esso possono associarsi dispnea ingravescente, difficoltà deglutorie con episodi di soffocamento e scarso accrescimento ponderale, fino a quadri di ostruzione acuta delle vie aeree che impongono un inquadramento tempestivo e, talvolta, un intervento in urgenza. Le prove di funzionalità respiratoria nel neonato e la spirometria nei pazienti più grandi consentono di oggettivare il grado di ostruzione delle alte vie aeree e di monitorarne l'evoluzione. La polisonnografia, nei casi in cui vi sia sospetto di ostruzione subclinica o peggioramento notturno dei sintomi, consente di documentare in modo oggettivo la presenza di disturbi respiratori del sonno e di episodi ipossiemicici, contribuendo alla definizione del rischio clinico e all'indicazione terapeutica. L'elemento cardine dell'iter diagnostico rimane comunque lo **studio endoscopico**. La fibrorinolaringoscopia flessibile in veglia consente di documentare la sede e l'estensione della lesione e di valutarne il comportamento dinamico durante la respirazione e la fonazione. Nei casi che richiedano una caratterizzazione più accurata, l'endoscopia completa delle vie aeree condotta in anestesia generale rappresenta il riferimento per un'esplorazione dettagliata e per l'eventuale prelievo biptico a fini istopatologici. Le indagini di imaging, quali risonanza magnetica e tomografia computerizzata, rivestono un ruolo importante nella caratterizzazione della natura della lesione, ad esempio nei casi di sospetta malformazione vascolare o linfatica, in cui il prelievo biptico è generalmente sconsigliato per l'elevato rischio di complicanze. Trovano inoltre indicazione nelle forme sospette per estensione extralaringea o nelle neoplasie maligne, dove è necessario un accurato studio per la stadiazione loco-regionale e sistemica. Passiamo ora ad esaminare

in modo sistematico le diverse entità istologiche, iniziando dai tumori benigni della laringe.

TUMORI BENIGNI

Papillomatosi respiratoria ricorrente

La papillomatosi laringea ricorrente (RRP) è la più frequente neoplasia benigna della laringe in età pediatrica, caratterizzata dalla crescita di papillomi indotti da infezione da **HPV (genotipi 6 e 11)** nel >90% dei casi). Pur trattandosi di una patologia istologicamente benigna, la sua localizzazione sulle vie aeree e la spiccata tendenza alla recidiva la rendono una condizione clinicamente impegnativa, con un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e sul carico familiare. Due sono le forme cliniche riconosciute: la forma giovanile (JRRP), diagnosticata entro i 5 anni e trasmessa prevalentemente per via verticale durante il parto da madre portatrice di condilomi genitali, e la forma dell'adulto, che insorge tra la terza e la quarta decade. L'incidenza varia considerevolmente a seconda delle aree geografiche e della copertura vaccinale. A livello globale, la JRRP ha un'incidenza stimata di circa 4,3 casi per 100.000 bambini e di 1,8 casi per 100.000 negli adulti⁴. In Europa, l'incidenza media varia da 1 a 3 casi per 100.000 bambini, con valori più bassi nei Paesi scandinavi (circa 1/100.000) e più alti in Italia e Spagna (2–3/100.000). In Australia, dopo l'introduzione del programma nazionale di vaccinazione anti-HPV, l'incidenza della JRRP è crollata da 0,16 a 0,02 per 100.000 bambini, con segnalazioni di interi anni senza nuovi casi⁵. L'infezione da **HPV11** è associata a forme più aggressive, caratterizzate da intervalli chirurgici più ravvicinati, estensione sottoglottica e maggior rischio di tracheotomia. In oltre il 90% dei casi l'interessamento primario è laringeo, ma circa il 10% dei pazienti può sviluppare lesioni tracheali e fino al 9% polmonari, quest'ultime correlate a prognosi sfavorevole e a rischio di trasformazione maligna⁶. La mortalità complessiva rimane bassa, ma la morbidità è elevata: oltre il 50% dei bambini necessita di più di dieci procedure endoscopiche nel corso della malattia, con impatto rilevante sulla qualità di vita e sul carico familiare. La diagnosi è endoscopica: la fibrolaringoscopia consente un primo inquadramento clinico, ma l'endoscopia delle vie aeree in anestesia generale è indispensabile per valutare l'estensione delle lesioni e per il prelievo biotico, necessario anche per la tipizzazione virale (**Figura 1**). Strumenti complementari come la Narrow Band Imaging (*NBI*) possono migliorare la visualizzazione di papillomi piani o lesioni difficilmente identificabili con luce bianca. Dal punto di vista terapeutico, non esiste ad oggi un trattamento curativo. L'approccio principale rimane chirurgico, finalizzato al debulking delle lesioni per garantire un'adeguata funzione respiratoria e fonatoria. Il **microdebrider** rappresenta ormai la tecnica più utilizzata e considerata di prima scelta nella maggior parte dei centri specializzati. Rispetto al laser CO₂, questa metodica si è dimostrata più sicura, con minore rischio di danni termici, sinechie e soprattutto di stenosi laringea post-operatoria. Il trattamento chirurgico, tuttavia, non è risolutivo: il virus rimane latente nelle cellule epiteliali e la recidiva è pressoché inevitabile. Nei pazienti più gravi, che necessitano di più di 4–6 interventi l'anno, si ricorre a terapie adiuvanti. Tra queste,

il **cidofovir** intralesionale è stato a lungo utilizzato come antivirale capace di inibire la DNA polimerasi virale. Numerosi studi retrospettivi ne hanno dimostrato un potenziale beneficio nell'allungare gli intervalli liberi da malattia⁷, ma il farmaco presenta un profilo di sicurezza controverso: sebbene le concentrazioni plasmatiche dopo iniezione locale siano generalmente basse, sono stati descritti casi di nefrotossicità e mielosoppressione nelle somministrazioni sistemiche, e il suo impiego è stato associato, seppur non confermato, ad un potenziale aumento del rischio di trasformazione maligna nelle mucose displasiche⁸. Per questi motivi l'uso del cidofovir richiede cautela soprattutto in presenza di displasia di alto grado. Un'opzione sempre più considerata è il **bevacizumab**, anticorpo monoclonale anti-VEGF, impiegato sia per via intralesionale che, nei casi più gravi, per via sistemica. Diversi studi hanno riportato una significativa riduzione del volume delle lesioni e una stabilizzazione della malattia, con un buon profilo di tollerabilità. In particolare, il bevacizumab ha mostrato efficacia nelle forme con interessamento tracheobronchiale o polmonare, per le quali le opzioni terapeutiche sono tradizionalmente molto limitate⁹. Parallelamente, la **vaccinazione anti-HPV** (quadrivalente e nonavalente) è stata valutata non solo come profilassi primaria, ma anche come possibile trattamento adiuvante nei pazienti già affetti da papillomatosi. Diversi studi clinici hanno evidenziato che l'immunizzazione può stimolare l'immunità cellulo-mediata e umorale nei confronti di HPV-6 e HPV-11, favorire la clearance immunologica del virus residuo dopo chirurgia e ridurre il rischio di reinfezione o riattivazione del virus latente. In una metanalisi recente, la vaccinazione è risultata associata a una riduzione significativa del numero di interventi annui e a un prolungamento dell'intervallo interchirurgico, con valori che in alcuni studi hanno raggiunto un aumento medio di oltre 15 mesi. Le prospettive più innovative riguardano le **immunoterapie e terapie geniche di nuova generazione**. L'**INO-3107**, un vaccino a DNA che codifica per le proteine E6 ed E7 di HPV-6 e 11, ha dimostrato una riduzione del numero di interventi chirurgici nell'81,3% dei pazienti e l'assenza di ulteriori procedure nel 28,1%, con buona tollerabilità e solo effetti collaterali lievi come affaticamento e reazioni locali¹⁰. Analogamente, il **PRGN-2012**, basato su un vettore adenovirale per antigeni di HPV-6 e 11, ha mostrato una risposta completa (assenza di necessità di chirurgia per almeno 12 mesi) nel 51% dei pazienti trattati, con riduzione significativa degli interventi nel 86% dei casi¹¹. Questi dati preliminari, seppur ancora limitati a piccoli studi di fase iniziale, aprono la strada ad un cambiamento radicale nell'approccio terapeutico alla papillomatosi laringea ricorrente, spostando l'obiettivo dalla semplice rimozione delle lesioni al controllo immunologico della malattia e alla possibile riduzione del suo andamento recidivante.

Figura 1.



Anomalie vascolari: malformazioni vascolari e tumori vascolari

Il termine anomalia vascolare descrive un ampio spettro di lesioni composto da tumori vascolari e malformazioni vascolari¹². I tumori vascolari, come vedremo, a differenza delle malformazioni vascolari, mostrano istologicamente un'aumentata proliferazione cellulare. Le malformazioni vascolari sono invece lesioni vascolari costituite da vasi displastici rivestiti da endotelio normale, sempre presenti alla nascita e che crescono proporzionalmente al paziente, con fasi di riacutizzazione e remissione. Sono classificate come semplici o miste a seconda delle cellule che le compongono e come a basso o alto flusso. Sia i tumori vascolari che le malformazioni vascolari possono interessare la regione testa-collo, compresa la laringe, con una sintomatologia correlata alla natura, alle dimensioni, alla localizzazione ed al grado di interessamento dello spazio respiratorio, con la gestione della compromissione delle vie aeree che può diventare prioritaria in molti casi, considerando anche che i sintomi possono peggiorare rapidamente con l'aumento di dimensioni dell'anomalia vascolare in caso di infezione, trauma, sanguinamento intralesionale o come conseguenza del trattamento stesso. Inoltre, sempre in relazione al tipo di lesione ed alla sua estensione, l'obiettivo del trattamento può variare dalla remissione completa al solo miglioramento delle funzionalità alterate e della qualità della vita.

Una stabilizzazione delle vie aeree può essere effettuata mediante ventilazione non invasiva o con intubazione tracheale, che può essere anche solo necessaria a salvaguardare la via

aerea per il tempo necessario a risolvere l'ostruzione, con l'aspirazione decompressiva, la terapia sclerosante o un intervento chirurgico precoce.

I progressi compiuti nello screening prenatale con ecografia e risonanza magnetica (**Figura 2a**) consentono l'individuazione in utero di masse della testa e del collo fetali con potenziale compromissione delle vie aeree, consentendo di pianificare una gestione sicura delle vie aeree perinatali, anche con una procedura di trattamento intrapartum ex-utero (EXIT), per l'intubazione o quando non possibile per effettuare una tracheostomia, la disostruzione chirurgica e nei casi più complessi per il posizionamento di ECMO.

La malformazione linfatica è la massa del collo più frequentemente diagnosticata in utero, seguita dal teratoma¹³. Va ricordato che una procedura EXIT dovrebbe essere limitata a casi selezionati per evitare rischi materni e fetali non necessari, visto anche che generalmente le anomalie vascolari sono morbide e/o comprimibili, pertanto la sindrome da ostruzione congenita delle alte vie aeree (CHAOS) è improbabile e la maggior parte dei pazienti può essere intubata tramite laringoscopia o broncoscopia rigida alla nascita (**Figura 2 b-c**).

In una serie di 112 feti con diagnosi prenatale di malformazione linfatica cervicale, Laje P. et al¹⁴ riportano che solo per 13 pazienti (11%) è stata necessaria una procedura EXIT ed i criteri per l'indicazione erano la deviazione, la compressione o l'ostruzione delle vie aeree e il coinvolgimento del pavimento orale e della lingua. Di questi 13 feti, 11 sono stati intubati con laringoscopia (7) o broncoscopia rigida (4), per 1 invece è stata necessaria la tracheotomia. La procedura EXIT resta il gold standard, nei centri specializzati, per affrontare le malformazioni vascolari linfatiche con elevato sospetto prenatale di compromissione delle vie aeree.

Malformazioni linfatiche

Le malformazioni linfatiche (LM) sono sempre presenti alla nascita, ma solo il 60% circa è già evidente, mentre l'80%-90% viene diagnosticato entro due anni di vita¹⁵. Il distretto testa-collo è il più colpito, ma la localizzazione laringea primitiva è molto rara; la laringe è più spesso interessata secondariamente all'estensione endoluminale delle formazioni laterocervicali o faringee. Le malformazioni linfatiche sono classificate radiologicamente come microcistiche (cisti <2 cm), macrocistiche (cisti >2 cm) e miste. Le lesioni **macrocistiche** hanno la tendenza a dislocare le strutture adiacenti con potenziale ostruzione estrinseca delle vie aeree, mentre le lesioni microcistiche sono più invasive per le strutture circostanti, più difficili da trattare e più soggette a recidive/persistenza di malattia. La diagnosi, oltre al sospetto obiettivo, viene confermata con endoscopia delle vie aeree e radiologicamente con ecografia del collo e risonanza magnetica. La biopsia generalmente non è necessaria, ma può confermare la diagnosi in caso di dubbio. La malformazione linfatica si presenta solitamente come una massa molle, di colore giallo-bluastro con possibile edema ed iperemia in caso di flogosi. In una serie di studi retrospettivi su 518 pazienti con LM testa-collo¹⁶, il 14% (73/518) presentava sintomi di ostruzione delle vie aeree e l'8,3% (43/518) necessitava di una tracheotomia, il 74% (32/43) dei quali durante il primo anno di vita, con la decannulazione in questi ultimi casi che appariva meno probabile (tasso globale di decannulazione 40%). Il trattamento

prevede possibilità chirurgiche o mediante scleroterapia, con risultati migliori nelle lesioni isolate macrocistiche, di qualsiasi dimensione, e peggiori in caso di lesioni microcistiche, soprattutto quando ad essere coinvolta è la laringe. Nella maggior parte dei casi il trattamento è combinato, con una strategia multimodale a stadi, che include diversi step di chirurgia e scleroterapia, poiché la maggior parte delle lesioni è mista. L'escissione chirurgica è possibile nelle lesioni macrocistiche, circoscritte ed isolate, ma nella maggior parte dei casi è possibile solo un'escissione parziale subtotale, per evitare rischi di morbidità neurovascolare e compromissione funzionale. Considerando poi che la maggior parte delle malformazioni linfatiche faringo-laringee sono microcistiche, a tale livello è quasi sempre impossibile effettuare un intervento chirurgico radicale, si opta allora per procedure multiple con lo scopo di mantenere la pervietà delle vie aeree, nonché limitare il più possibile le altre funzioni laringee, per arrivare anche alla decannulazione nei pazienti portatori di tracheostomia. La **scleroterapia** viene generalmente effettuata mediante infiltrazione di bleomicina ed è consigliabile eseguirla dopo la chirurgia, quando indicato, per trattare la malattia residua, evitando maggiori difficoltà legate agli esiti cicatriziali¹⁷. Le lesioni a localizzazione laringea possono essere trattate per via endoscopica utilizzando il laser CO₂ o anche mediante coagulazione, sempre con massima attenzione ai possibili esiti cicatriziali ed alla preservazione dell'anatomia dell'organo. Recentemente è stato introdotto l'utilizzo del sirolimus, un inibitore dell'm-TOR (target meccanicistico della rapamicina), che può essere efficace nel trattamento delle malformazioni linfatiche estese che richiedono diversi cicli di scleroterapia, ma non è ancora univoco il parere sulla sua efficacia a lungo termine¹⁹.

Malformazioni venose

Le malformazioni venose (VM) rappresentano la terza anomalia vascolare più frequente nel distretto testa-collo²⁰. Si manifestano come lesioni bluastre, di consistenza molle, sono comprimibili e aumentano di dimensioni con la manovra di Valsalva e la posizione supina. Anche in questo caso la sintomatologia dipende dalla localizzazione e dall'estensione e la compromissione delle vie aeree può essere determinata dall'ostruzione diretta o dal sanguinamento. Per le lesioni laringee la diagnosi è sempre endoscopica con completamento radiologico con RMN e il 70% circa dei pazienti con malformazioni venose cutanee del volto presenta un'altra lesione nelle vie aeree. Una lesione mucosale limitata può essere trattata endoscopicamente mediante spotting con laser a fibra per indurre fibrosi nella lesione, ma anche la scleroterapia diretta con bleomicina può essere un'opzione efficace²¹. Le lesioni più estese invece, necessitano spesso di una tracheotomia per stabilizzare e proteggere la via aerea, ed il trattamento generalmente è multimodale, associando anche qui il debulking chirurgico all'utilizzo di agenti sclerosanti differenti con buona efficacia. Va ricordato che l'embolizzazione preventiva può facilitare il trattamento chirurgico e ridurre le complicanze emorragiche.

Emangioma infantile

Come abbiamo visto, tra le anomalie vascolari abbiamo i tumori vascolari, che possono essere di diverse tipologie, tra cui ricordiamo l'emangioma infantile, l'emangioma

congenito, l'emangioendotelioma ecc. Il più frequente tra tutti è l'emangioma infantile. Circa il 60% degli emangiomi infantili si localizza nei distretti della testa e del collo e sono i tumori più comuni nei pazienti pediatrici, anche se la localizzazione laringea è tra le più rare, rappresentando solo l'1,5% di tutte le anomalie laringee congenite²² e sono associati in circa il 50% dei casi a emangiomi cutanei, più frequentemente con una distribuzione a "barba" (mento, labbro inferiore e parte anteriore del collo). Si tratta di tumori benigni, determinati da iperplasia delle cellule endoteliali, dei mastociti, dei periciti, dei fibroblasti e dei macrofagi, a differenza delle malformazioni vascolari mostrano un normale tasso di turnover cellulare. Sono caratterizzati da una rapida fase di crescita che corrisponde alla proliferazione dei vasi sanguigni nei primi mesi di vita, seguita da un periodo di stabilizzazione e successivamente una spontanea fase di involuzione graduale, in alcuni casi con un residuo di tessuto fibroadiposo, che generalmente continua fino ai 5-7 anni di età, con una risoluzione completa nel 100% dei casi, secondo Bruckner et al, entro i 10-12 anni di vita. Il sintomo principale degli emangiomi laringei, in particolare a localizzazione sottoglottica, è lo stridore. Durante le prime settimane di vita solitamente il neonato è asintomatico e lo stridore, tipicamente bifasico e spesso associato a tosse abbaiente e disfonia, compare intorno ai 2-4 mesi, manifestandosi in tutti i pazienti entro i 6 mesi. Le manifestazioni cliniche saranno variabili in relazione al grado di ostruzione dello spazio respiratorio, con comparsa in alcuni casi di grave sintomatologia respiratoria, rientramenti toracici ed al giugulo, difficoltà nell'alimentazione e ritardo di crescita. L'evoluzione dei sintomi raggiunge nella maggior parte dei casi un plateau tra i 10 e i 12 mesi, per poi diminuire lentamente e infine scomparire intorno ai 2 anni, sebbene, come già detto, la completa risoluzione dell'emangioma si manifesta tra i 5 e i 12 anni di vita. La presentazione può essere simile a quella di altre patologie laringee infantili, ma lo stridore caratteristico ed il tipico timing di insorgenza delle manifestazioni devono indirizzare il sospetto diagnostico. Per la diagnosi è fondamentale la valutazione endoscopica completa delle vie aeree. Il primo passaggio è eseguire una rinosfibrolaringoscopia a fibre ottiche in veglia per valutare le alte vie respiratorie ed in particolare la motilità laringea. L'esame viene completato con una valutazione endoscopica in anestesia generale in respiro spontaneo, che permette di esplorare anche la regione sottoglottica e la trachea. Secondo la nostra esperienza, è preferibile in questa fase utilizzare un'ottica rigida 0° da 4 o 2 mm, che consente non solo l'identificazione dell'emangioma, ma anche una migliore stadiazione, definendone la posizione, l'estensione ed il grado di ostruzione, calibrando lo spazio respiratorio in caso di coinvolgimento del piano sottoglottico. Di solito l'emangioma si presenta come una massa rosso-violacea, con una superficie liscia e regolare, facilmente comprimibile. Un emangioma molto esteso o resistente alla terapia può necessitare di una risonanza magnetica o una TC con mezzo di contrasto per valutarne l'estensione, identificando una potenziale estensione al mediastino superiore. Inoltre la radiologia è indispensabile anche a completamento diagnostico per escludere altre localizzazioni, in particolare a livello encefalico ed addominale o nei casi sospetti per sindrome PHACE. Non è generalmente necessario effettuare una biopsia della massa, tranne in quei casi di scarsa risposta al trattamento o di dubbia diagnosi, tenendo in considerazione il rischio di

sanguinamento. In questi casi la positività del GLUT1 conferma la diagnosi. Considerando che l'emangioma è una patologia autolimitante, il trattamento deve essere volto a controllare l'evoluzione della patologia e la stabilizzazione dello spazio respiratorio. Dal 2008 il gold standard è la terapia orale con Propranololo²³, un betabloccante non selettivo che ha radicalmente cambiato la prognosi della patologia. Nella maggior parte dei casi già dopo le prime 24 ore di utilizzo, determina un miglioramento della sintomatologia respiratoria. Possibili spiegazioni per gli effetti terapeutici del propranololo includono la vasocostrizione, la riduzione dell'espressione dei geni VEGF e bFGF tramite la downregulation delle vie della proteina chinasi attivata da mitogeni RAF o l'innescio dell'apoptosi delle cellule endoteliali capillari. Sulla base della nostra esperienza è consigliabile iniziare la terapia con propranololo il prima possibile, per arrivare almeno a 18 mesi di età o 15 mesi di trattamento²⁴ (**Figura 3**). Il dosaggio che viene utilizzato va da 1 mg a 3 mg/kg di peso corporeo al giorno. Prima di intraprendere la terapia è fondamentale una valutazione cardiologica. Vista la grande efficacia del trattamento con propranololo, la terapia corticosteroidica, in precedenza largamente utilizzata, viene attualmente presa in considerazione come adiuvante nella fase iniziale per la stabilizzazione della sintomatologia respiratoria nei casi più gravi. Il ruolo della chirurgia è ormai relegato ai pochi casi non responsivi al Propranololo o nei pazienti che presentano episodi di broncospasmo, per i quali è controindicato proseguire il trattamento farmacologico. In questi casi si può prendere in considerazione la possibilità di effettuare iniezioni topiche di corticosteroidi sotto visione endoscopica, una procedura poco invasiva e che può essere ripetuta con efficacia nella stabilizzazione delle complicanze respiratorie fino al 75% dei casi. Fino al 2008 veniva spesso preso in considerazione anche il trattamento mediante laser CO₂ con risultati più stabili nel tempo, fino al 95% dei casi, ma con alto rischio di complicanze emorragiche o di dare luogo a stenosi cicatriziali. Nei casi più aggressivi, a rapida crescita e scarsamente responsivi agli altri trattamenti, si può prendere in considerazione la resezione sottomucosa in laringofissura, intervento con alto tasso di successo, ma più invasivo ed a maggior rischio di complicanze. Nel 2004 Pransky et al proponevano anche la possibilità di effettuare una resezione sottomucosa dell'emangioma in endoscopia mediante microdebrider, opzione meno invasiva e con indicazione nel trattamento dei tumori più piccoli e localizzati²⁵. Il follow up in corso di Propranololo è clinico e non è indispensabile effettuare controlli endoscopici seriati, ma si può effettuare una rivalutazione con endoscopia delle vie aeree dopo la sospensione della terapia, per confermare l'interruzione del trattamento o la necessità di riprendere il farmaco in relazione alla persistenza di un quadro ostruttivo >20% circa dello spazio respiratorio atteso per l'età. Un controllo anticipato è indicato solo in caso di persistenza o peggioramento delle problematiche respiratorie.

Figura 2. (a) RMN fetale per diagnosi di malformazione linfatica del collo coinvolgente lo spazio respiratorio faringo-laringeo; (b) intubazione sotto guida endoscopica in EXIT; (c) paziente al termine della procedura, con vie aeree stabilizzate mediante assistenza respiratoria attraverso il tubo endotracheale; appare evidente la voluminosa massa laterocervicale

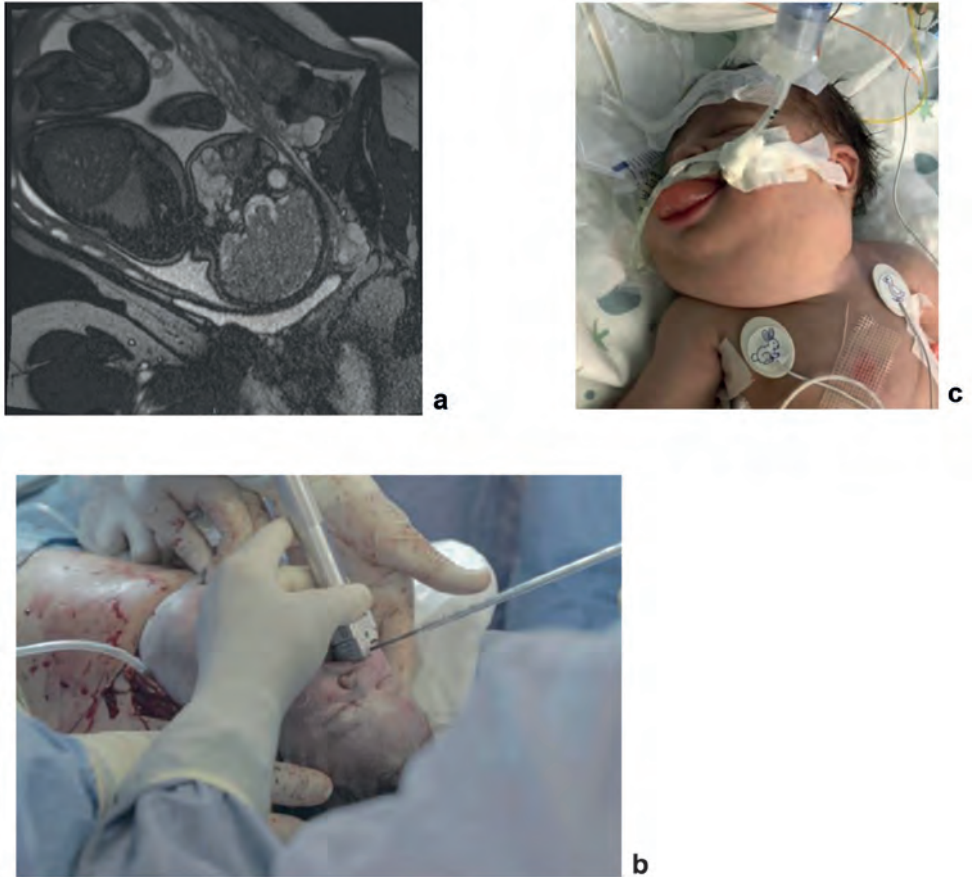
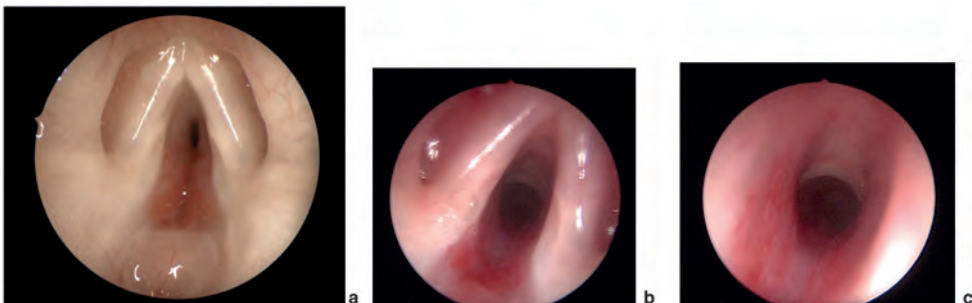


Figura 3. (a) angioma sottoglottico suboccludente; (b) controllo dopo 11 mesi di trattamento con Propranololo



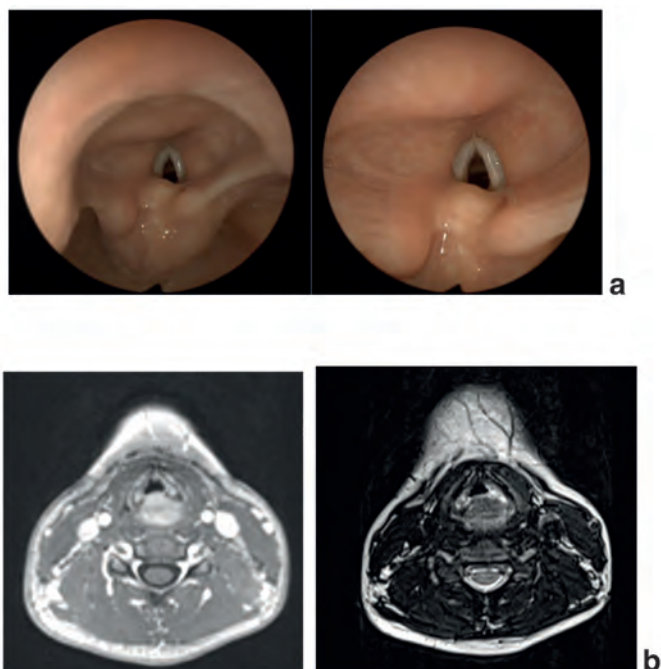
Altri tumori benigni

Oltre alla papillomatosi, esistono numerose altre lesioni benigne della laringe in età pediatrica, la cui rarità non esclude però un impatto potenzialmente grave sulla funzione respiratoria. Le **cisti laringee**, descritte per la prima volta da Abercrombie nel 1881, costituiscono circa il 2% di tutte le anomalie laringee, con un'incidenza di 3,49 per 100.000 nati vivi²⁶. Le cisti laringee più comuni nei bambini sono quelle della plica ariepiglottica, seguite da quelle della vallecola, del ventricolo, e della regione sottoglottica; nel 25% dei casi si presentano in più sedi. De Santo classificò le cisti congenite della laringe sulla base della sede anatomica e sull'istologia. Tale classificazione distingue tre categorie principali: cisti duttali, cisti saccolari e cisti foraminali della cartilagine tiroidea. Le **cisti duttali**, che costituiscono circa il 75% dei casi, derivano probabilmente dall'ostruzione dei dotti escretori delle ghiandole salivari sottomucose. La sede di sviluppo più frequente è la vallecola, per cui vengono nominate anche "**cisti vallecolari**". Altre possibili localizzazioni comprendono la glottide (40%) e l'epiglottide (37%). Le **cisti saccolari** si sviluppano secondariamente all'ostruzione dell'orifizio ventricolare. Note anche come *cisti mucose*, si localizzano nella regione sopraglottica, comprese le pliche ariepiglottiche, la vallecola epiglottica, il ventricolo laringeo e il seno piriforme. Condividono il medesimo meccanismo patogenetico dei laringoceli, i quali si caratterizzano per il riempimento aereo conseguente alla persistenza di un tramite canalicolare che li mette in continuità con la via aerea laringea attraverso la membrana tiroidea. Le **cisti foraminali** rappresentano una evenienza rara, documentata in letteratura da diversi autori e quantificata in circa l'1% dei casi nella casistica riportata da De Santo et al. Tali formazioni originano da un'erniazione della mucosa laringea attraverso un forame persistente localizzato nella porzione antero-laterale della lamina tiroidea. Tale forame rappresenta il punto di penetrazione dei vasi fetali che partecipano allo sviluppo embrionale della laringe e che possono persistere dopo la condrogenesi mesenchimale. Poiché la mucosa erniata risulta isolata, la secrezione mucosa persiste e contribuisce alla formazione della cisti, che può localizzarsi su entrambi i lati della lamina tiroidea o al suo interno. Dal punto di vista istologico, le cisti laringee non mostrano un rivestimento uniforme. L'epitelio di parete può essere, in ordine di frequenza, squamoso stratificato, respiratorio o, più raramente, oncocitico. Le cisti vallecolari raramente si associano ad altre anomalie fetali, ma possono determinare complicanze, quali polidramnios, ipoplasia polmonare, compressione della trachea, dei vasi cervicali e del nervo ipoglosso. Durante la gravidanza devono essere considerate diverse ipotesi diagnostiche differenziali: cisti congenita della laringe, cisti epidermoidale della base della lingua, cisti del dotto tireoglosso, linfangiomi cistici uniloculati, duplicazioni digestive, laringocele, cisti timiche o branchiali. All'ecografia, i linfangiomi cistici del collo fetale appaiono come masse translucide in cui si rilevano segnali pulsanti al Doppler. Le cisti del dotto tireoglosso e le cisti del seno branchiale presentano un'ecostruttura simile a quella dei linfangiomi, ma sono di solito localizzate al di sotto della mandibola. Il quadro clinico risulta variabile in base al grado di ostruzione delle vie aeree superiori, la cui gravità dipende dalle dimensioni e dalla sede della lesione. Nel 40% dei pazienti i sintomi esordiscono entro poche ore dalla nascita con stridore inspiratorio, mentre nel 95% dei

casi compaiono entro i primi sei mesi di vita. Nei soggetti più grandi il quadro clinico tende a caratterizzarsi per difficoltà alimentari e scarso accrescimento ponderale. Tra le altre manifestazioni cliniche sono stati riportati retrazioni toraciche, episodi di apnea o cianosi, crisi di soffocamento, vomito postprandiale, tosse e pianto rauco. In assenza di trattamento, le cisti laringee possono comportare una mortalità elevata, fino al 40% dei casi. TC e RMN offrono una definizione migliore della lesione in termini di dimensioni, localizzazione, estensione e rapporti anatomici, ma l'endoscopia flessibile o rigida rappresenta il gold standard diagnostico. Le strategie terapeutiche includono il trattamento conservativo nelle forme di piccole dimensioni, l'aspirazione, la marsupializzazione endoscopica e l'escissione endoscopica o in cervicotomia. La puntura evacuativa è gravata da un'elevata incidenza di recidiva precoce e offre pertanto un beneficio temporaneo, risultando indicata solo nei casi di cisti voluminose con compromissione respiratoria. La marsupializzazione e l'escissione endoscopica costituiscono l'approccio di scelta per le cisti duttali o saccolari limitate al lume laringeo, in quanto consentono tempi operatori più brevi e riducono il rischio di danno al nervo laringeo superiore. Le recidive dopo trattamento endoscopico sono generalmente attribuite all'estensione extralaringea della lesione o ad un'escissione incompleta. In passato la tracheotomia era praticata in circa il 65% dei casi ma ad oggi le indicazioni si sono notevolmente ridotte, limitandosi a situazioni di emergenza. Nei casi di estensione extralaringea o di recidiva dopo tentativi endoscopici, l'approccio chirurgico esterno rappresenta una valida alternativa.

I **tumori a cellule granulari** (GCTs) sono neoplasie benigne estremamente rare, descritte per la prima volta nel 1926. Generalmente si manifestano tra la terza e la sesta decade di vita e solo eccezionalmente vengono osservati in età pediatrica. Circa la metà dei GCTs si localizza nel distretto testa-collo, con prevalenza a livello linguale. Il coinvolgimento laringeo è poco comune, rappresentando solo il 3–10% dei casi: negli adulti interessa più frequentemente la glottide posteriore, mentre nei bambini tende a localizzarsi a livello glottico anteriore (**Figura 4**). Sedi meno frequenti sono la commissura anteriore, le aritenoidi e la regione sottoglottica. Nella letteratura è stata a lungo dibattuta l'origine dei GCTs: inizialmente definiti "*mioblastomi*", sono stati successivamente ricondotti, grazie a studi immunoistochimici, ad un'origine neuroectodermica. La trasformazione maligna è un evento eccezionale, riscontrato solo nell'1–2% dei casi. Sebbene questi tumori abbiano in genere una crescita lenta, possono acquisire caratteristiche aggressive: sintomi più comuni nelle forme laringee sono disfonia e raucedine, ma possono comparire anche tosse, disfagia e odinofagia²⁹. Dal punto di vista macroscopico, i GCTs appaiono ben circoscritti, omogenei e di colore grigio-giallastro. Tipicamente, l'epitelio che riveste la massa presenta un'iperplasia pseudoepiteliomatosa, che può simulare un carcinoma squamoso.

Figura 4. Tumore a cellule granulari: (a) valutazione endoscopica, (b) valutazione mediante RMN



Lo **schwannoma**, o neurilemmoma, è una neoplasia benigna capsulata di origine neurogena estremamente rara. Circa il 25–45% di tutti gli schwannomi insorge nella regione testa-collo, con prevalenza negli spazi parafaringei. L'interessamento della laringe costituisce tuttavia un'evenienza eccezionale, rappresentando soltanto lo 0,1% delle neoplasie benigne di questo distretto²⁹. Può insorgere a qualsiasi età, ma viene diagnosticato più frequentemente tra i 20 e i 50 anni, senza differenze significative tra i sessi. La presentazione clinica è variabile e dipende dall'effetto compressivo della massa. Inizialmente asintomatica, con l'aumentare delle dimensioni può determinare disfagia, disfonia, odinofagia, raucedine e sensazione di corpo estraneo; nei casi più severi può evolvere in stridore e dispnea fino all'ostruzione delle vie aeree. La videolaringoscopia rappresenta l'indagine di prima scelta, mostrando tipicamente una massa sottomucosa ben delimitata. Alla TC lo schwannoma laringeo appare come una formazione ipodensa, rotondeggiante e non invasiva, mentre la RM lo mostra iso- o lievemente iperintenso nelle sequenze T1 e iperintenso nelle sequenze T2. La diagnosi definitiva è istopatologica: alla microscopia ottica si riscontrano le tipiche aree Antoni A (cellule disposte in palizzata) e Antoni B (matrice mixoide edematosa con scarsa cellularità); la positività diffusa alla proteina S-100 conferma l'origine dalle cellule di Schwann. Dal punto di vista terapeutico, gli schwannomi laringei non rispondono né a radioterapia né a chemioterapia; l'unico trattamento efficace è l'escissione chirurgica completa, che consente la risoluzione della sintomatologia e riduce il rischio di recidiva. Nei tumori di piccole dimensioni sono possibili approcci endoscopici, inclusa la microchirurgia laser

CO₂, mentre nei casi più estesi o recidivi può rendersi necessaria la tracheotomia seguita da approcci più invasivi, quali faringotomia laterale, laringotomia laterale o laringofissura. Più recentemente, è stata introdotta anche la chirurgia robotica transorale come opzione terapeutica innovativa.

TUMORI MALIGNI

I tumori maligni del distretto testa-collo in età pediatrica rappresentano una condizione rara, con una prevalenza riportata variabile tra il 5% e il 27% di tutte le neoplasie infantili³⁰. Ancora più eccezionale è il coinvolgimento della laringe, come dimostra la scarsità di casi descritti in letteratura. Tra i tumori maligni pediatrici della laringe sono stati descritti: rabdomiosarcoma embrionale, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma neuroendocrino a piccole cellule, sarcoma sinoviale e carcinoma squamocellulare. In una revisione sistematica pubblicata da Ferlito et al. nel 1999, che raccolse 47 casi di neoplasia laringea pediatrica descritti in 20 anni di letteratura, l'istotipo più frequente risultava il rabdomiosarcoma embrionale (42,5%), seguito dal carcinoma squamocellulare (27,6%).

Rabdomiosarcoma embrionale

Il rabdomiosarcoma (RMS) è un tumore maligno che origina dal mesenchima embrionale, normalmente destinato a differenziarsi in tessuto muscolare striato, e costituisce circa il 4,5% di tutte le neoplasie infantili, con un'incidenza di 4,5 casi per milione di bambini³¹. Circa la metà dei casi si localizza nel distretto testa-collo, ma solo una minima quota, circa il 2%, interessa la laringe. Come altre neoformazioni laringee, i sintomi più comuni comprendono disfagia, disfonia e tumefazione cervicale; la compromissione delle vie aeree tende invece a comparire tardivamente, quando la massa ha già raggiunto dimensioni significative. Sono descritti tre principali varianti istologiche di RMS: embrionale, alveolare e pleomorfa. In risonanza magnetica il rabdomiosarcoma laringeo si presenta tipicamente con segnale iperintenso nelle sequenze T2 e isointenso in T1, con potenziamento dopo contrasto; tali reperti, tuttavia, non sono patognomonici e possono riscontrarsi anche in altre neoplasie laringee, rendendo necessario il supporto dell'esame istopatologico per la diagnosi definitiva. La PET-TC deve essere eseguita per la ricerca di eventuali metastasi a carico dei linfonodi regionali, dei polmoni e dell'encefalo. I progressi terapeutici degli ultimi decenni hanno modificato in maniera sostanziale la prognosi dei sarcomi pediatrici. Se agli inizi del XX secolo la chirurgia costituiva l'unica opzione, con esiti generalmente sfavorevoli, oggi l'approccio multimodale ha portato a un sensibile miglioramento dei risultati clinici. I risultati degli Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) hanno radicalmente migliorato la prognosi, definendo il ruolo di chemio- e radioterapia come complementari alla chirurgia.

Carcinoma squamocellulare

Il carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo (SCC), pur essendo una neoplasia relativamente comune nella popolazione adulta, è estremamente raro in età pediatrica. Tuttavia, la sua incidenza sembra in aumento se confrontata con quella dei tumori pediatrici in generale. La bassa incidenza del SCC laringeo in età pediatrica spiega la

scarsità di dati disponibili e la difficoltà nell'elaborazione di raccomandazioni terapeutiche specifiche. I principali fattori di rischio del carcinoma squamocellulare (SCC) testa-collo in età pediatrica differiscono da quelli osservati negli adulti. Nei pazienti adulti, i fattori di rischio maggiormente riconosciuti sono il fumo di tabacco e il consumo di alcolici. L'**HPV** è un noto cofattore nello sviluppo del carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo e può essere trasmesso tramite contatto orale o genitale, nonché attraverso la trasmissione perinatale. Uno studio di Bayan et al. ha riportato che, in una coorte di pazienti con carcinoma laringeo, 10 su 11 soggetti sotto i 30 anni presentavano positività per HPV, mentre solo 3 avevano una storia di fumo (inferiore a 3 pacchetti/anno). Diversi studi hanno segnalato come alcune **sindromi genetiche** associate a difetti nei meccanismi di riparazione del DNA o a condizioni di immunosoppressione possano rappresentare un fattore eziologico nel carcinoma squamocellulare laringeo in età pediatrica; tra queste rientrano l' **anemia di Fanconi**, **lo xeroderma pigmentoso** e **la sindrome di Bloom**. Nonostante tali differenze rispetto alla popolazione adulta, lo stadio di malattia alla diagnosi risulta sovrapponibile: circa la metà dei casi viene diagnosticata in fase localizzata e un terzo con interessamento linfonodale regionale. Il trattamento nei bambini è in gran parte estrapolato dai protocolli degli adulti. In relazione alla sede, la chirurgia isolata o associata a radioterapia ha mostrato buoni risultati. Tuttavia, in età pediatrica si tende a limitare l'impiego della radioterapia per il rischio di secondi tumori radio-indotti a distanza di anni. Nelle forme iniziali sono state riportate resezioni conservative, come la emilaringectomia, mentre nei casi avanzati può rendersi necessaria la laringectomia totale, procedura altamente invalidante in un bambino. Per questo motivo, nei tumori localmente avanzati può essere presa in considerazione la chemioradioterapia, valutando attentamente il bilancio rischi/benefici in termini di tossicità. La sopravvivenza dei bambini affetti da carcinoma squamocellulare laringeo non differisce in modo statisticamente significativo da quella degli adulti, a differenza di quanto accade per molte altre neoplasie pediatriche.

Il **carcinoma mucoepidermoide**, sebbene molto raro a livello laringeo, rappresenta fino a un terzo delle neoplasie maligne salivari della laringe.

Il **mixosarcoma**, invece, è un tumore maligno del tessuto connettivo che ricorda il mesenchima primitivo ed è costituito da cellule relativamente indifferenziate. La rarità di questa istologia a livello laringeo è esemplificata dal fatto che in letteratura siano stati descritti soltanto due case report.

Il sarcoma sinoviale rappresenta meno dell'1% di tutte le neoplasie maligne del distretto testa-collo (**Figura 5**). Si tratta di una neoplasia mesenchimale ad alto grado di malignità, che origina da cellule mesenchimali pluripotenti e non da veri elementi sinoviali. Colpisce prevalentemente giovani adulti, con una lieve prevalenza maschile, e si localizza più frequentemente a livello paraglottico o sopraglottico.

Istologicamente, può presentarsi in forma biphasica (con componenti epiteliali e fusate) o monofasica, e l'immunoistochimica mostra positività per citokeratine, EMA e vimentina. La diagnosi definitiva si fonda sull'identificazione della traslocazione

t(X;18)(p11;q11), che determina la fusione dei geni SYT-SSX1 o SYT-SSX2.

Il trattamento è prevalentemente chirurgico, eventualmente associato a radioterapia adiuvante; la prognosi rimane sfavorevole a causa dell'elevato rischio di recidiva locale e metastasi a distanza, in particolare polmonari.

Figura 5. Sarcoma sinoviale a localizzazione laringea.



Bibliografia

1. Ovcinnikova O, Engelbrecht K, Verma M, Pandey R, Morais E. "A systematic literature review of the epidemiology, clinical, economic and humanistic burden in recurrent respiratory papillomatosis". *Respir Res.* 2024;25(1). doi:10.1186/S12931-024-03057-W
2. Lupoli B de AC, Mira BP, Miura CS, et al. Pediatric laryngeal embryonal rhabdomyosarcoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2023;89(5):101291. doi:10.1016/J.BJORL.2023.101291
3. Hunter CJ, Moreno MA, Strub GM. Advanced laryngeal squamous cell carcinoma in an adolescent: A case and treatment considerations. *Clin Case Rep.* 2024;12(10):e9442. doi:10.1002/CCR3.9442
4. Benedict JJ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: A 2020 perspective. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021;6(2):340-345. doi:10.1002/LIO2.545
5. Ramet J, Van Esso D, Meszner Z. Position paper--HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. *Eur J Pediatr.* 2011;170(3):309-321. doi:10.1007/S00431-010-1265-9
6. Yang Q, Li Y, Ma L, et al. Long-term Outcomes of Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis with Pulmonary Involvement. *Laryngoscope.* 2021;131(7):EE2277-E2283. doi:10.1002/LARY.29376
7. Tran MN, Galt L, Bashirzadeh F. Recurrent respiratory papillomatosis: the role of cidofovir. *Respirol Case Rep.* 2018;6(8):e00371. doi:10.1002/RCR2.371
8. Patel A, Orban N. Infantile recurrent respiratory papillomatosis: review of adjuvant therapies. *J Laryngol Otol.* 2021;135(11):958-963. doi:10.1017/S0022215121002322
9. Derkay CS, Wikner EE, Pransky S, et al. Systemic Use of Bevacizumab for Recurrent Respiratory Papillomatosis: Who, What, Where, When, and Why? *Laryngoscope.* 2023;133(1):2-3. doi:10.1002/LARY.30180
10. Morrow MP, Gillespie E, Sylvester A, et al. DNA immunotherapy for recurrent respiratory papillomatosis (RRP): phase 1/2 study assessing efficacy, safety, and immunogenicity of INO-3107. *Nature Communications* 2025 16:1. 2025;16(1):1-16. doi:10.1038/s41467-025-56729-6
11. Norberg SM, Valdez J, Napier S, et al. PRGN-2012 gene therapy in adults with recurrent respiratory papillomatosis: a pivotal phase 1/2 clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2025;13(4):318-326. doi:10.1016/S2213-2600(24)00368-0
12. Classification | International Society for the Study of Vascular Anomalies. Accessed October 22, 2025. <https://www.issva.org/classification>
13. Tonni G, Granese R, Santana EFM, et al. Prenatally diagnosed fetal tumors of the head and neck: a systematic review with antenatal and postnatal outcomes over the past 20 years. *J Perinat Med.* 2017;45(2):149-165. doi:10.1515/JPM-2016-0074
14. Laje P, Peranteau WH, Hedrick HL, et al. Ex utero intrapartum treatment (EXIT) in the management of cervical lymphatic malformation. *J Pediatr Surg.* 2015;50(2):311-314. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.11.024
15. Serres LM, Sie KCY, Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and

- neck. A proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(5):577-582. doi:10.1001/ARCHOTOL.1995.01890050065012
16. Gorostidi F, Glasson N, Salati V, Sandu K. Pediatric vascular anomalies with airway compromise. *J Oral Pathol Med.* 2022;51(10):888-896. doi:10.1111/JOP.13297
17. Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ, Hartley BEJ. Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(3):270-276. doi:10.1001/ARCHOTO.2010.6
18. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(4):330-339. doi:10.1089/LRB.2017.0062
19. Hoff SR, Rastatter JC, Richter GT. Head and neck vascular lesions. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(1):29-45. doi:10.1016/j.otc.2014.09.004
20. Oomen KPQ, Paramasivam S, Waner M, et al. Endoscopic transmucosal direct puncture sclerotherapy for management of airway vascular malformations. *Laryngoscope.* 2016;126(1):205-211. doi:10.1002/LARY.25284
21. Holinger PH, Brown WT. Congenital webs, cysts, laryngoceles and other anomalies of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1967;76(4):744-752. doi:10.1177/000348946707600402
22. Léauté-Labrèze C, de la Roque ED, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2649-2651. doi:10.1056/NEJMC0708819
23. Corbeddu M, Meucci D, Diociaiuti A, et al. Management of Upper Airway Infantile Hemangiomas: Experience of One Italian Multidisciplinary Center. *Front Pediatr.* 2021;9. doi:10.3389/FPED.2021.717232
24. Pransky SM, Canto C. Management of subglottic hemangioma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(6):509-512. doi:10.1097/01.MOO.0000143980.41120.38
25. Rao S, Zameer MM, Vinay V, D'Cruz A. Laryngeal Cyst in Children : A Retrospective Analysis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2023;75(3):1352. doi:10.1007/S12070-023-03495-W
26. McIntyre CJ, Allen JLY, Powell H, Sandhu G. Novel surgical management of a laryngeal granular cell tumour. *BMJ Case Rep.* 2015;2015. doi:10.1136/BCR-2015-209476
27. Forsyth AM, Camilon PR, Tracy L, Levi JR. Pediatric laryngeal tumors and demographics, management, and survival in laryngeal squamous cell carcinoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021;140. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110507
28. Hicks J, Flaitz C. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Oral Oncol.* 2002;38(5):450-459. doi:10.1016/S1368-8375(01)00105-1

CAPITOLO 10

Carcinomi della Tiroide

10.1. Carcinomi Differenziati della Tiroide (<i>Sara Santarsiero, Armando Grossi, Maria Debora De Pasquale</i>)	147
Introduzione	147
Epidemiologia	147
Fisiopatologia	148
Presentazione Clinica	150
Istopatologia e Biologia Molecolare	151
Algoritmo Diagnostico	154
Principi di Trattamento	155
Bibliografia	159
10.2. Carcinoma Midollare della Tiroide (<i>Sara Santarsiero, Graziamaria Ubertini</i>)	166
Introduzione	166
Eziopatogenesi e Stratificazione del Rischio	166
Presentazione Clinica	167
Istopatologia	168
Iter Diagnostico	169
Principi di Trattamento	170
Bibliografia	173

10.1. CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE

Sara Santarsiero¹, Armando Grossi², Maria Debora De Pasquale³

¹ U.O.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

² U.O.S. Patologia Endocrina delle malattie croniche e post-tumorali, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

³ Area Clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Ematopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

INTRODUZIONE

Le neoplasie maligne a carico della tiroide traggono origine, nella maggior parte dei casi, dalle cellule follicolari. Questa categoria include i carcinomi differenziati (CTD), quelli scarsamente differenziati (CTSD) e le forme anaplastiche (CTA). I CTD si caratterizzano per il mantenimento delle proprietà biologiche tipiche del tessuto tiroideo sano. L'istotipo riscontrato con maggiore frequenza è il carcinoma papillare (CTP), che copre l'80-90% delle diagnosi, seguito da quello follicolare (CTF), presente in circa il 5-10% dei casi. Al contrario, le varianti anaplastiche e scarsamente differenziate risultano estremamente rare tra i pazienti più giovani. Il carcinoma midollare (CTM), che rappresenta il 3-5% delle diagnosi, costituisce un'entità a sé stante poiché deriva dalle cellule C para-follicolari; a causa delle sue uniche proprietà cliniche e terapeutiche, verrà esposto in un'apposita sezione (vedi oltre).

EPIDEMIOLOGIA

Il CTD rappresenta una patologia rara tra i pazienti più giovani, incidendo per circa l'1,9% sui carcinomi riscontrati sotto i 20 anni. Nella popolazione pediatrica generale, il rischio individuale è estremamente basso (0,02%), con un tasso di incidenza annuo calcolato in 1,14 casi ogni 100.000 soggetti. Nonostante la sua rarità complessiva, esso detiene il primato come principale neoplasia del sistema endocrino nei bambini e negli adolescenti. In particolare, nella fascia d'età tra i 15 e i 19 anni, si posiziona all'ottavo posto tra i tumori più frequenti, costituendo circa il 6% delle diagnosi oncologiche pediatriche totali e il 10% di quelle localizzate nel distretto testa-collo.

Sebbene siano stati documentati rarissimi casi neonatali, la patologia può manifestarsi in qualsiasi momento dell'infanzia. Il picco di incidenza si osserva durante la tarda adolescenza (15-19 anni), periodo in cui la frequenza è dieci volte superiore rispetto ai primi anni di vita. Si nota inoltre che il carcinoma tiroideo follicolare (CTF) tende a manifestarsi in età leggermente più avanzata rispetto a quello papillare (CTP).

Mentre nell'infanzia la distribuzione tra maschi e femmine è quasi identica, con il passare degli anni emerge una netta prevalenza femminile. Tra i 15 e i 19 anni, il rapporto arriva a circa 5-6 pazienti femmine per ogni maschio; in questa specifica categoria (adolescenti e giovani adulte), il tumore alla tiroide rappresenta la seconda forma di cancro più diagnosticata.

FISIOPATOLOGIA

Nella maggior parte dei casi, i carcinomi tiroidei si presentano in forma sporadica. Tuttavia, sono stati identificati diversi elementi predisponenti fondamentali:

- Esposizione a radiazioni ionizzanti;
- Patologie autoimmuni della tiroide, principalmente il morbo di Graves-Basedow e la tiroidite di Hashimoto;
- Carenza iodica alimentare;
- Sindromi genetiche o predisposizioni familiari.

Radiazioni ionizzanti

Le radiazioni rappresentano il principale fattore di rischio per il carcinoma papillare (CTP). Tale esposizione può avvenire per vie esogene, come trattamenti radioterapici al collo o esami diagnostici, oppure endogene, attraverso l'assorbimento di radioiodio a seguito di disastri nucleari (un esempio emblematico è quello di Chernobyl). Spesso questo tumore emerge come neoplasia secondaria in chi è sopravvissuto a linfomi di Hodgkin o tumori cerebrali. I dati storici mostrano un incremento drastico di casi in Bielorussia, Russia e Ucraina nei quattro anni successivi all'incidente di Chernobyl. L'effetto cancerogeno diventa evidente con dosi superiori a >50 cGy, con i bambini sotto i 5 anni che mostrano la massima vulnerabilità. Sebbene l'attivazione della via RAS-RAF-MEK-ERK sia un passaggio chiave per la oncogenesi tiroidea, i casi radio-indotti mostrano profili genetici unici. Nei pazienti post-Chernobyl, ad esempio, prevalgono le traslocazioni RET/PTC3 (55-60%), a differenza dei casi sporadici dove è più comune la variante RET/PTC1. Sono stati inoltre individuati geni di fusione rari (come PTC5, PTC6, RFGX) e instabilità dei microsatelliti (STR) non riscontrati nelle forme comuni. Sebbene clinicamente simili alle forme sporadiche, i carcinomi radio-indotti tendono a manifestarsi in età più giovane, sono spesso multifocali e presentano frequentemente la variante istologica solida (37% contro il 4% dei casi sporadici).

Tireopatie autoimmuni

Nei pazienti pediatrici affetti da tiroidite di Hashimoto, la frequenza del carcinoma tiroideo è nettamente superiore rispetto alla popolazione generale, attestandosi tra lo 0,67% e il 3% a seconda degli studi.

Il tumore tende a manifestarsi in un arco temporale compreso tra i 2 e i 10 anni successivi alla diagnosi di tiroidite. Sebbene queste neoplasie si presentino spesso con caratteristiche multifocali, l'esito istologico complessivo tende a essere favorevole.

Il legame tra Hashimoto e carcinoma sembra mediato da due fattori principali: l'eccesso di ormone TSH (che stimola i follicoli) e lo stato infiammatorio cronico. Quest'ultimo favorisce la proliferazione cellulare e l'angiogenesi, riducendo al contempo la morte cellulare programmata (apoptosi). A livello biologico, questi processi si associano a una sovraespressione dei geni delle immunoglobuline kappa e di geni legati allo stress ossidativo (ROS), al danno del DNA e alle alterazioni del ciclo cellulare.

Per quanto riguarda il morbo di Graves-Basedow, i dati sono meno definiti e più limitati. Tuttavia, le ricerche condotte su pazienti sottoposti a tiroidectomia indicano un'incidenza

di patologia maligna estremamente variabile, che spazia da meno dell'1% fino al 22% dei casi analizzati.

Ruolo dello iodio nella oncogenesi tiroidea

L'apporto di iodio attraverso la dieta rappresenta un fattore determinante per la salute della tiroide, e squilibri nella sua assunzione sono strettamente correlati alla comparsa di diversi istotipi tumorali.

Mentre negli adulti il legame tra la carenza di iodio e il carcinoma tiroideo follicolare (CTF) è ampiamente documentato, in ambito pediatrico gli studi sono più contenuti. Alcune ricerche indicano che un'assunzione adeguata di iodio possa esercitare un ruolo protettivo contro lo sviluppo del carcinoma papillare (CTP), specialmente nei soggetti che sono stati esposti a radiazioni.

Studi condotti su modelli animali (ratti) hanno evidenziato che sia il deficit che l'eccesso di iodio possono stimolare la cancerogenesi.

La carenza di iodio favorisce con maggiore frequenza lo sviluppo di carcinomi follicolari (CTF) e carcinomi anaplastici (CTA).

L'eccesso di iodio sembra invece correlarsi a una maggiore incidenza di carcinomi papillari (CTP).

Sindromi genetiche e familiarità

Le neoplasie tiroidee su base ereditaria possono originare da due diverse tipologie cellulari: le cellule follicolari o le cellule C parafollicolari. Sebbene i carcinomi midollari della tiroide (CTM) siano i più noti nel contesto delle sindromi MEN (neoplasie endocrine multiple), esistono forme meno frequenti che derivano dalle cellule follicolari, denominate carcinomi tiroidei non-midollari familiari (CTNMF). Questi ultimi rappresentano circa il 5-15% del totale dei carcinomi tiroidei e possono manifestarsi in modo isolato o all'interno di complessi quadri sindromici.

Le varianti sindromiche dei CTNMF coinvolgono diverse patologie genetiche, ognuna con caratteristiche cliniche e molecolari distintive:

Poliposi Adenomatosa Familiare (PAF): causata dalla mutazione del gene APC, predispone allo sviluppo di una variante specifica di carcinoma tiroideo, il cribriforme morulare, con una prevalenza che oscilla tra il 2% e il 12%. Oltre alla mutazione germinale di base, le cellule tumorali possono presentare ulteriori alterazioni somatiche in geni quali CTNNB1, RET/PTC o RAS.

Sindrome di Cowden: è una malattia autosomica dominante (spesso legata al gene oncosoppressore PTEN) che causa amartomi multipli in vari organi. I pazienti presentano un rischio elevato di tumori maligni, con una probabilità superiore al 10% di sviluppare un carcinoma follicolare (CTF).

Sindrome di Werner: patologia autosomica recessiva caratterizzata da invecchiamento precoce e forte instabilità genomica dovuta a mutazioni del gene WRN. I soggetti affetti

hanno una predisposizione marcata verso il CTF, ma possono manifestare anche forme papillari (CTP) o anaplastiche (CTA).

Sindrome DICER1: le mutazioni di questo gene hanno un impatto molto più forte in età pediatrica rispetto a quella adulta (incidenza del 30% contro l'1%). Si manifesta con noduli tiroidei multifocali e la diagnosi è fortemente suggerita dalla coesistenza di tumori alle cellule di Sertoli-Leydig.

Complesso di Carney: una condizione rara causata da mutazioni del gene PRKAR1A. È caratterizzata da macchie cutanee pigmentate e adenomi del sistema endocrino, potendosi associare sia al CTP che al CTF.

Sindrome di Pendred: deriva da mutazioni nel gene SLC26A4 (che codifica per la proteina pendrina). Clinicamente è nota per la triade che comprende mutismo, sordità neurosensoriale bilaterale e gozzo.

PRESENTAZIONE CLINICA

Il segnale clinico più comune che porta alla diagnosi di un tumore alla tiroide è la presenza di un nodulo tiroideo asintomatico. Questa formazione può presentarsi isolata o accompagnata da una linfadenopatia cervicale (ingrossamento dei linfonodi del collo). In alcuni casi, il primo segno visibile è proprio la linfadenopatia, anche in assenza di un nodulo palpabile alla tiroide, oppure il nodulo può essere scoperto casualmente durante esami ecografici eseguiti per altre necessità mediche.

Quando il nodulo raggiunge dimensioni considerevoli, può esercitare una pressione sulle strutture adiacenti, come la trachea o l'esofago, o coinvolgere i nervi laringei inferiori. In queste situazioni, il paziente può manifestare sintomi compressivi quali difficoltà a deglutire (disfagia), problemi respiratori (dispnea) o alterazioni della voce (disfonia), solitamente di entità lieve o moderata.

Esiste una differenza fondamentale tra la popolazione adulta e quella pediatrica riguardo ai noduli tiroidei:

- **Negli adulti:** i noduli sono molto frequenti (interessano il 19-68% delle persone), ma la probabilità che siano maligni è bassa (5-10%).
- **Nei bambini e adolescenti:** la comparsa di un nodulo è un evento raro (1-3% della popolazione), ma quando accade, il rischio di malignità è significativamente più alto, oscillando tra il 22% e il 26%. Il picco di incidenza per queste forme maligne si registra tra i 15 e i 19 anni.

Le due varianti principali (papillare e follicolare) presentano comportamenti biologici e prognosi differenti. Il CTP pediatrico si distingue per una spiccata aggressività locale alla diagnosi:

- Tende a essere multifocale nel 65% dei casi e bilaterale nel 30%.
- Diffonde precocemente ai linfonodi del collo nella maggior parte dei pazienti.
- Le metastasi polmonari (per via ematogena) si verificano nel 25% dei casi, soprattutto se è già presente un coinvolgimento linfonodale.

- Fattori di rischio per malattia estesa: l'età precoce, il sesso maschile, tumori più grandi di 2 cm e specifici sottotipi istologici ad alto rischio sono indicatori di una patologia più severa al momento della diagnosi.

Il CTF è tipico dell'adolescenza e mostra una correlazione più marcata con la carenza di iodio rispetto al CTP. A differenza del papillare, è solitamente unifocale (90% dei casi). Le metastasi ai linfonodi sono rare, mentre è più frequente la diffusione attraverso il sangue (via ematogena) verso i polmoni e le ossa, che può avvenire precocemente. In generale, il CTF pediatrico è considerato meno aggressivo rispetto alla forma dell'adulto e gode di una prognosi eccellente.

ISTOPATOLOGIA E BIOLOGIA MOLECOLARE

Carcinoma papillare (CTP)

Dal punto di vista della struttura cellulare, il carcinoma papillare della tiroide viene suddiviso in diverse varianti istologiche: classico, solido, follicolare e sclerosante/diffuso.

Varianti Comuni e a Basso Rischio: In età pediatrica, i sottotipi più frequentemente riscontrati sono quello classico e quello follicolare. Sebbene negli adulti queste varianti siano considerate a basso rischio, nei bambini (specialmente sotto i 10 anni) possono mostrare caratteristiche aggressive, come l'assenza di capsula e una marcata tendenza a invadere i tessuti della ghiandola. In circa il 4,5% dei casi pediatrici è stata inoltre identificata la NIFTP (neoplasia follicolare non invasiva con caratteristiche simil-papillari), una forma non invasiva di recente classificazione.

Varianti ad Alto Rischio: Circa il 15-40% dei casi pediatrici appartiene a categorie istologiche considerate aggressive nell'adulto:

Variante a cellule alte (7-13%): caratterizzata da cellule la cui altezza è almeno il triplo della larghezza.

Variante sclerosante/diffuso (7-16%): comporta un coinvolgimento massivo di entrambi i lobi della tiroide, con invasione dei vasi linfatici e la presenza di fibrosi, infiltrati linfocitari e numerosi corpi psammomatosi (calcificazioni microscopiche).

Variante solida/trabecolare (1-4%): sebbene rara nella popolazione generale, è stata riscontrata nel 37% dei bambini esposti alle radiazioni dopo il disastro di Chernobyl. È definita da una struttura in cui oltre la metà della massa tumorale è composta da nidi solidi o insulari di cellule.

Carcinoma scarsamente differenziato (2-6%): una forma più rara e biologicamente più complessa.

Nonostante queste varianti aggressive, la prognosi complessiva nel bambino rimane paragonabile a quella dell'adulto, sebbene per la variante solida sia stato segnalato un rischio maggiore di recidiva.

La ricerca genetica ha evidenziato che, pur condividendo le stesse tipologie di mutazioni degli adulti (RAS, BRAF, fusioni RET-PTC e PAX8-PPARG), la distribuzione di queste alterazioni è profondamente diversa nei pazienti più giovani.

Differenze tra Bambini e Adulti

Fusioni Oncogenetiche: Rappresentano il meccanismo principale nel CTP pediatrico, interessando il 50-60% dei casi, a fronte di un modesto 15% riscontrato negli adulti.

Mutazioni Puntiformi: Al contrario, le mutazioni dei proto-oncogeni sono meno frequenti nei bambini (circa il 30%) rispetto agli adulti, dove superano il 70%.

Le mutazioni puntiformi del gene RAS (HRAS, NRAS e KRAS) sono riscontrate nel 2.5-12% dei CTP pediatrici, soprattutto nel sottotipo follicolare. Le mutazioni di RAS sono presenti in meno del 5% dei casi di CTP sporadico, e principalmente includono HRAS Q61R e NRAS Q61K, mentre sono più frequenti nei noduli tiroidei benigni (15-40%). Le mutazioni di RAS si associano più frequentemente alla variante follicolare di CTP e alla nuova variante NIFTP. Le implicazioni cliniche delle mutazioni RAS sono difficili da determinare per il riscontro nell'ambito di lesioni sia benigne che maligne.

Le mutazioni puntiformi di BRAF (in particolare la V600E) sono le più frequenti nell'adulto (36-83% dei casi). In età pediatrica, seppur con minore frequenza, V600E si riscontra nei CTP in età adolescenziale, soprattutto dopo i 15 anni, mentre è virtualmente assente nei bambini piccoli. Inoltre, V600E è più frequente nei casi pediatrici di CTP sporadico rispetto a quelli radio-indotti. Nell'adulto, le mutazioni puntiformi di BRAF sono predittive di malattia progressiva e scarsa risposta alla terapia radiometabolica, ma ciò non è stato dimostrato nella popolazione pediatrica. Rispetto all'adulto, nei CTP pediatrici è stata riscontrata una maggiore prevalenza di fusioni di BRAF; le più comuni includono AGK/BRAF (acylglycerol kinase/BRAF) e AKAP9/BRAF (A-kinase anchoring protein 9 /BRAF), identificate inizialmente nei casi radio-indotti, poi anche nei casi sporadici soprattutto nei bambini sotto i 10 anni. Le mutazioni puntiformi di BRAF rappresentano la seconda più comune mutazione nei CTP pediatrici (25-30% dei casi, range 0-63%). Finora sono state identificate oltre 40 mutazioni di BRAF, ma in più del 95% dei casi si tratta di V600E. La mutazione BRAFV600E si associa all'istotipo classico di CTP e si correla con età maggiore alla diagnosi, ma non presenta caratteristiche cliniche più aggressive.

Le fusioni RET/PTC sono le alterazioni molecolari più frequenti in età pediatrica, con una incidenza del 25-30% dei CTP sporadici (range 14-55%), che aumenta a circa il 45% nei casi CTP dopo esposizione a radiazioni (range 14-87%). L'espressione di RET (rearranged during transfection) è normalmente assente nelle cellule follicolari normali. Il gene RET ha circa 20 partners di fusione, tra i quali RET/PTC è il più frequentemente associato a CTP sporadico e radio-indotto. La prevalenza di RET/PTC rispetto a BRAFV600E varia con l'età e l'etnia. Le fusioni RET/PTC sono più comuni nei caucasici sotto i 15 anni, mentre BRAFV600E è più comune nella popolazione ispanica sopra i 15 anni.

I riarrangiamenti più comuni sono RET/PTC1 e RET/PTC3; quest'ultimo è associato a malattia più aggressiva. Le caratteristiche fenotipiche più comunemente associate a fusioni di RET sono le varianti istotipiche classica, solida/trabecolare e sclerosante/diffusa e i tumori a comportamento aggressivo che presentano precocemente estensione extratiroidea, metastasi linfonodali e a distanza.

Sebbene meno comuni di RET, altre fusioni oncogeniche avvengono con aumentata

frequenza nei bambini con CTP sporadico, in particolare: NTRK (1, 2 e 3) e BRAF ciascuno nel 10% dei casi (range rispettivamente 0-26% e 0-18%), e ALK nel 5% (range 0-21%).

In alcuni studi di correlazione, fusioni di NTRK sono state identificate nelle varianti classica, a cellule alte, sclerosante diffusa e follicolare. Dal punto di vista ecografico, i CTP NTRK-correlati possono presentarsi come lesione diffusamente infiltrante o come un nodulo, spesso sono evidenti linfadenopatie cervicali sia dei compartimenti centrali (VI livello) sia laterali (livelli II, III, IV). Dal punto di vista istopatologico, i CTP NTRK-correlati possono presentare una architettura mista solida, follicolare e papillare con calcificazioni psammomatose infiltrative ed invasione vascolare.

Le fusioni PAX8-PPARG sono raramente riportate nei CTP pediatrici (meno del 5% dei casi, range 0-9%). Esse sono di maggiore riscontro nella variante follicolare e, raramente, nella variante solida di CTP.

Al contrario delle fusioni RET/PCT, le mutazioni puntiformi di RAS e BRAF determinano instabilità genomica e de-differenziazione, che si manifesta con una ridotta espressione del NIS (simporto sodio-iodio). Queste differenze molecolari possono spiegare il diverso comportamento dei CTP pediatrici rispetto all'adulto (rara progressione verso neoplasie scarsamente differenziate, migliore risposta alla RAI, bassa mortalità).

Un recente studio ha indagato i predittori di invasione linfonodale: il 68% dei pazienti richiedenti svuotamento linfonodale presentavano mutazioni somatiche, mentre solo il 38% dei pazienti senza metastasi linfonodali presentavano alterazioni molecolari. Alcune mutazioni genetiche possono essere predittive di invasione linfonodale e il paziente non sottoposto a svuotamento che presentasse tali mutazioni necessita di un follow-up più stretto.

Al contrario dell'adulto, nei CTP pediatrici le fusioni di NTRK e RET si associano ad un rischio aumentato di metastasi rispetto ai CTP fusion-negative. I CTP correlati alle mutazioni puntiformi di BRAF (V600E) sono meno comuni nei pazienti sotto i 10 anni di vita ed hanno una minore prevalenza di metastasi latero-cervicali (N1b) e a distanza (M1). A differenza dell'adulto, dove si identificano due gruppi oncogenetici di CTP (meno invasivo, RAS-like; più invasivo, BRAFV600E-like), nella popolazione pediatrica si distinguono tre gruppi oncogenetici: RAS-like (bassa invasività), BRAFV600E (invasività intermedia) e fusion-like (alta invasività).

Carcinoma follicolare (CTF)

Le varianti istologiche di CTF includono: oncocitica (cellule di Hurthle), cellule chiare, insulare (scarsamente differenziato). Le dimensioni medie della neoplasia (T) tendono ad essere maggiori, ma con caratteristiche cliniche più favorevoli rispetto all'adulto. Il CTF è raro in età pediatrica ed è minimamente invasivo nel 90% dei casi.

Meno conosciuta rispetto ai CTP è la correlazione clinico-patologica tra i CTF e alterazioni molecolari riscontrate in età pediatrica. Studi di coorte hanno identificato mutazioni puntiformi di RAS (10-15%, range 0-20%) e alle fusioni PAX8-PPARG (<5%, range 0-20%), nessuna delle quali è specifica per CTF.

Di rilevante importanza è l'associazione del CTF con alcune sindromi genetiche. Il CTF si osserva in circa il 25% dei portatori di mutazione di PTEN e rappresenta uno dei criteri maggiori per la diagnosi della sindrome. DICER1 è un altro gene implicato nello sviluppo di CTF, con frequenze riportate del 25-30%. In particolare, le mutazioni di questo gene sono associate al sottotipo macrofollicolare di CTF. È raccomandato per tutti i bambini con diagnosi di CTF counseling genetico e test per la mutazione PTEN e per DICER1.

ALGORITMO DIAGNOSTICO

Secondo le più recenti linee guida sul management del nodulo tiroideo in età pediatrica l'identificazione di un nodulo solitario o sospetto (mediante esame obiettivo o imaging) impone l'avvio di un algoritmo diagnostico che include la valutazione del TSH (e la scintigrafia tiroidea nel paziente con TSH soppresso) per determinare se sottoporre il nodulo ad aspirato eco-guidato con ago sottile (Fine Needle Aspiration, FNA), in caso di funzionalità eutiroidea o ipotiroidea, o inviare direttamente il paziente a chirurgia tiroidea (lobectomia) in caso di iperfunzionalità. Nella popolazione pediatrica, i noduli tiroidei iperfunzionanti hanno un rischio di malignità < 10-15%, sebbene alcune casistiche riportino un rischio di malignità maggiore rispetto all'adulto (30%). La classificazione di Bethesda è utilizzata per valutare il rischio di malignità del nodulo tiroideo sulla base delle caratteristiche citologiche del FNA. Nel caso di CTF, l'esito del FNA è di solito indeterminato (Bethesda AUS/FLUS III – TIR3 e Bethesda FN/SFN IV – TIR4) e la diagnosi necessita della valutazione della capsula tiroidea all'interfaccia con il tumore mediante esame istologico.

Sebbene i criteri diagnostici per CTD siano gli stessi per i pazienti di ogni età, ci sono importanti differenze istopatologiche e prognostiche, nonché di classificazione e stadiazione, tra la popolazione adulta e quella pediatrica. Rispetto all'adulto, in età pediatrica c'è un maggiore rischio di metastasi all'esordio, sia loco-regionali (principalmente ai linfonodi cervicali) che a distanza (principalmente ai polmoni), così come è maggiore il rischio di recidiva di malattia. Nonostante questo, la mortalità in età pediatrica è bassa (< 2%) rispetto all'adulto e molti bambini con metastasi linfonodali sviluppano una malattia persistente controllabile mediante terapia con iodio radioattivo (Iodio-131, RAI) (30-45% dei casi). Inoltre, i pazienti pediatrici rispondono meglio alla terapia RAI rispetto agli adulti. Questi dati si associano ad una maggiore sopravvivenza libera da malattia nei bambini rispetto agli adulti e derivano da differenze di patogenesi molecolare. L'aumento del tasso d'incidenza femminile che si osserva dopo la pubertà suggerisce il ruolo di differenti fattori (endocrini, metabolici ed immunologici) caratteristici dell'età pediatrica.

Secondo le linee guida ATA 2015, i test di diagnostica molecolare rientrano nell'algoritmo diagnostico di stratificazione del rischio di malignità delle neoplasie tiroidee. In particolare, ATA 2015 raccomanda l'inquadramento molecolare per indirizzare il trattamento chirurgico (tiroidectomia totale vs. emitiroidectomia), in presenza di esito indeterminato di FNA tiroideo (Bethesda AUS/FLUS III – TIR3 e Bethesda FN/SFN IV – TIR4). Infatti, nelle casistiche disponibili in letteratura, i pazienti pediatrici con

esame citologico Bethesda III e IV e con mutazioni rilevate ai test molecolari, presentavano tutti esito istologico di CTP dopo chirurgia tiroidea. Come già discusso nei precedenti paragrafi, il panorama delle mutazioni associate ai CTD presenta importanti differenze di incidenza tra le popolazioni adulta e pediatrica, nonché tra CTP e CTF. Le principali anomalie molecolari riscontrate nei carcinomi tiroidei sono le mutazioni somatiche puntiformi dei geni BRAF e RAS e le fusioni che coinvolgono dei geni RET e NTRK1. La principale conseguenza biologica di queste mutazioni è l'attivazione delle vie metaboliche della proteina chinasi attivata dai mitogeni (mitogen-activated protein kinase, MAPK) e della PI3K (phosphoinositide 3-kinase). Nell'adulto le più frequenti alterazioni molecolari sono le mutazioni puntiformi mutualmente esclusive di BRAF (V600E) o nella famiglia RAS, comunemente associate a malattia invasiva e ridotta risposta alla terapia con radioiodio. Nel CTP pediatrico oncogeni di fusione coinvolgenti traslocazioni cromosomiche nei recettori della tirosin-chinasi (R-TK), principalmente RET/PTC e NTRK (NTRK1 e NTRK3), sono spesso riscontrate nei pazienti con metastasi ai linfonodi latero-cervicali e a distanza. Altri geni di fusione identificati sono PI3K/AKT, MAP/EPK. Altre rare mutazioni includono DICER1, TP53, TERT, PIK3CA e PTEN.

L'identificazione precoce delle anomalie molecolari durante la valutazione del nodulo tiroideo, insieme alle caratteristiche citopatologiche, consentono nei noduli con esito citologico determinato e maligno (Bethesda V – TIR 5, sospetto per malignità; Bethesda VI – TIR 6, maligno) di stratificare il trattamento chirurgico, inclusi i pazienti che potrebbero beneficiare di uno svuotamento dei linfonodi del compartimento centrale profilattico (aumentato tasso di malattia N1) o meno (basso tasso di malattia N1), così come di loboistmectomia piuttosto che di tiroidectomia totale. Il ruolo della biologia molecolare è predire un comportamento invasivo per migliorare la gestione della patologia. Infine, l'importanza dello studio di biologia molecolare è la possibilità di una terapia inibitoria target oncogene-specifica che contrasta l'origine della neoplasia, soprattutto nei pazienti con malattia avanzata e/o refrattaria a RAI (vedi Capitolo 9).

La **(Figura 1)** riassume l'algoritmo diagnostico di gestione del nodulo tiroideo sospetto per malignità.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO

Il trattamento del carcinoma tiroideo segue i principi del TNM (vedi **Figura 2**). La tiroidectomia totale è il trattamento di scelta dei CTP e CTF pediatrici a causa della maggiore incidenza di malattia bilaterale e multifocale. Una piccola quantità di tessuto tiroideo adiacente al nervo laringeo ricorrente e alle ghiandole paratiroidi può essere conservata con l'obiettivo di ridurre la possibilità di danno a tali strutture. In presenza di metastasi ai linfonodi centrali (cN1a) e/o laterali (cN1b) del collo, la tiroidectomia deve essere accompagnata da uno svuotamento dei linfonodi del compartimento centrale e/o laterale del collo. Lo svuotamento linfonodale profilattico non è raccomandato per il rischio maggiore di danneggiare le strutture vascolo-nervose nobili e le ghiandole paratiroidi. Lo svuotamento profilattico può essere applicato in caso di evidenza intraoperatoria di malattia estesa e coinvolgimento linfonodale. Nei casi dubbi, le linee

guida ATA 2015 considerano valida l'esecuzione dell'esame citologico e del dosaggio della tireoglobulina (Tg) nel wash-out mediante FNA linfonodale.

La stadiazione post-operatoria va eseguita entro 12 settimane dall'intervento, con l'obiettivo di stratificare la popolazione in classi di rischio (basso, medio ed alto) in base all'estensione di patologia locale (T), al coinvolgimento dei linfonodi cervicali (N), al dosaggio del TSH, al dosaggio della Tg assoluto e dopo stimolo con TSH e alla scintigrafia total-body con I131 dopo stimolo con TSH. Il rischio è definito come la probabilità di avere una malattia cervicale persistente e/o metastasi a distanza dopo la tiroidectomia. Per quanto riguarda N, i casi N0/Nx o N1a limitato (metastasi microscopiche e in un numero limitato di linfonodi centrali) sono a basso rischio; i casi N1a esteso (metastasi macroscopiche e in numero elevato di linfonodi centrali) e N1b limitato (metastasi microscopiche e in un numero limitato di linfonodi laterali) sono a rischio intermedio; i casi N1b esteso o localmente invasivi (T4) con o senza metastasi a distanza sono ad alto rischio. La RAI è indicata per il trattamento della patologia ad estensione linfonodale o locoregionale che non sia suscettibile di intervento chirurgico, nonché di metastasi a distanza note o presunte essere avido allo iodio. Alcuni autori raccomandano la RAI di routine per i bambini con tumori T3 o coinvolgimento linfonodale regionale esteso (N1a o N1b).

Per quanto riguarda il CTF, per il comportamento biologico peculiare nei confronti della capsula e delle strutture vascolari, vengono distinte due classi di rischio: minimally invasive e widely invasive. I tumori con invasione capsulare microscopica e/o invasione vascolare molto limitata sono classificati come CTF minimally invasive, mentre le neoplasie che mostrano una infiltrazione diffusa dei vasi sanguigni e/o del tessuto tiroideo adiacente e spesso mancano di capsula completa, sono considerate CTF widely invasive. Nella pratica clinica, la valutazione iniziale e il trattamento della CTF pediatrica sono generalmente gli stessi del CPT. Il CTF minimally invasive di dimensioni <4 cm e con nessuna o minima invasione vascolare (tre o meno vasi sanguigni coinvolti) deve essere trattato con chirurgia la cui estensione va ponderata caso per caso; in molti casi, la sola loboistmectomia può essere sufficiente. Il CTF widely invasive va invece trattato con tiroidectomia totale, cui seguirà la stadiazione per valutare l'indicazione a RAI post-operatoria, in considerazione della tendenza del CTF a dare metastasi a distanza.

Le terapie biologiche su target molecolari sono utilizzate con grande successo nel CTD pediatrico refrattario.

Figura 1. Algoritmo diagnostico del nodulo tiroideo sospetto per malignità. (a) La chirurgia va differita nei pazienti con nodulo autonomo ed ipertiroidismo subclinico. Considerare FNA su nodulo se caratteristiche ecografiche sospette (vedi Tabella 2). (b) La lobectomia/loboistmectomia va considerata in caso di nodulo > 4 cm, sintomi compressivi e/o caratteristiche ecografiche sospette. (c) Nell'adulto l'esito citologico TIR3A è considerato a basso rischio di malignità (5-15%), mentre il TIR3B ad elevato rischio di malignità (20-30%). Le linee guida ATA 2015 considerano le atipie follicolari di incerto significato (Bethesda AUS/FLUS – III) con un rischio di malignità globale nel bambino del 21-28%. L'approccio chirurgico consigliato è la loboistmectomia. La tiroidectomia totale è raccomandata nel caso di caratteristiche clinico-ecografiche sospette, in presenza di mutazioni genetiche nel panel tiroideo (BRAF, RET/PTC, NTRK3/ETV6...) o di sindromi genetiche/familiari ad alto rischio. (d) Esito istologico conclusivo per CDT nel 58% dei casi di TIR4 e in quasi il 100% dei casi di TIR5/TIR6 pediatrici.

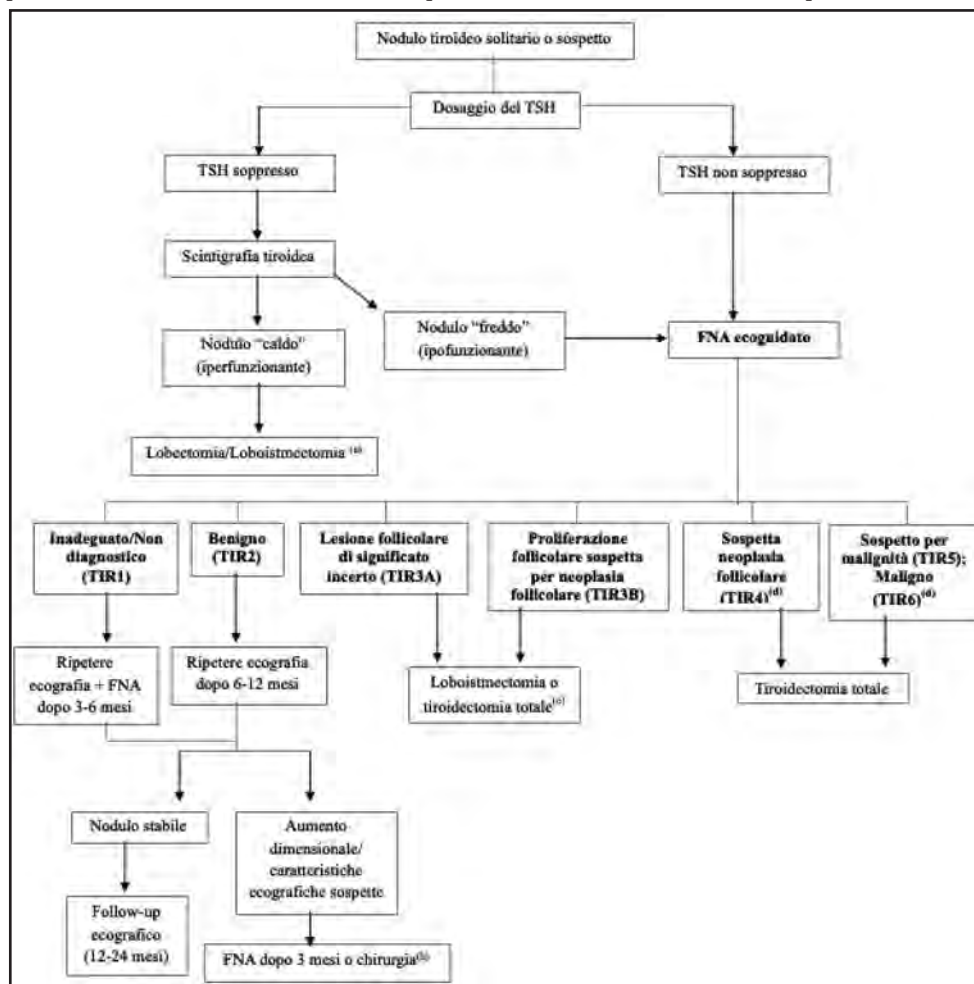
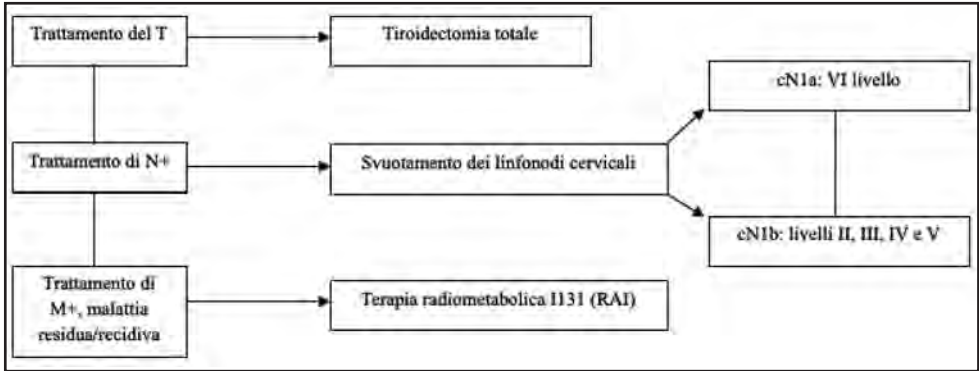


Figura 2. Principi di trattamento del carcinoma tiroideo differenziato.



Bibliografia

1. Bauer, A.J. Molecular Genetics of Thyroid Cancer in Children and Adolescents. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2017, 46, 389–403.
2. Dermody, S.; Walls, A.; Harley, E.H., Jr. Pediatric thyroid cancer: An update from the SEER database 2007–2012. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016, 89, 121–126.
3. Francis, G.L.; Waguespack, S.G.; Bauer, A.J.; Angelos, P.; Benvenga, S.; Cerutti, J.M.; Dinauer, C.A.; Hamilton, J.; Hay, I.D.; Luster, M.; et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015, 25, 716–759.
4. Qian, Z.J.; Jin, M.C.; Meister, K.D.; Megwalu, U.C. Pediatric Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States, 1973–2013. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019.
5. Howlader, N.; Noone, A.M.; Krapcho, M.; Miller, D.; Brest, A.; Yu, M.; Ruhl, J.; Tatalovich, Z.; Mariotto, A.; Lewis, D.R.; et al. (Eds.) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2019.
6. Chan, C.M.; Young, J.; Prager, J.; Travers, S. Pediatric Thyroid Cancer. *Adv. Pediatr.* 2017, 64, 171–190.
7. Estevao-Costa, J.; Gil-Da-Costa, M.J.; Medina, A.M.; Sobrinho-Simoes, M. Thyroid carcinoma in a newborn: Clinical challenges in managing the first recorded case. *Med. Pediatr. Oncol.* 2000, 34, 290–292.
8. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE 2009 Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 156:167–172.
9. Scott AR, Stoltzfus KC, Tchelebi LT, Trifiletti DM, Lehrer EJ, Rao P, Bleyer A, Zaorsky NG. Trends in Cancer Incidence in US Adolescents and Young Adults, 1973–2015. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2027738.
10. Parisi, M.T.; Eslamy, H.; Mankoff, D. Management of differentiated thyroid cancer in children: Focus on the American Thyroid Association pediatric guidelines. *Semin. Nucl. Med.* 2016, 46, 147–164.
11. Turcotte, L.M.; Liu, Q.; Yasui, Y.; Arnold, M.A.; Hammond, S.; Howell, R.M.; Smith, S.A.; Weathers, R.E.; Henderson, T.O.; Gibson, T.M.; et al. Temporal Trends in Treatment and Subsequent Neoplasm Risk Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer, 1970–2015. *JAMA* 2017, 317, 814–824.
12. Penta, L.; Cofini, M.; Lanciotti, L.; Leonardi, A.; Principi, N.; Esposito, S. Hashimoto's Disease and Thyroid Cancer in Children: Are They Associated? *Front. Endocrinol.* 2018, 9, 565.
13. Zimmermann, M.B.; Galetti, V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: A comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res.* 2015, 8, 8.
14. Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Childhood Thyroid Cancer Treatment. In PDQ Cancer Information Summaries; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2002; (Updated 6/4/2019).
15. Nikiforov, Y.E.; Nikiforova, M.; Fagin, J.A. Prevalence of minisatellite and microsatellite instability in radiation-induced post-Chernobyl pediatric thyroid

- carcinomas. *Oncogene* 1998, 17, 1983–1988.
16. Kazakov, V.S.; Demidchik, E.P.; Astakhova, L.N.; Baverstock, K.; Egloff, B.; Pinchera, A.; Ruchti, C.; Williams, D. Thyroid cancer after Chernobyl; and reply. *Nature* 1992, 21, 359.
17. Sinnott B, Ron E, Schneider AB 2010 Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev* 31:756–773.
18. Yamashita S 2014 Tenth Warren K. Sinclair keynote address- the Fukushima nuclear power plant accident and comprehensive health risk management. *Health Physics* 106:166–180.
19. Sobrinho-Simoes M, Maximo V, Rocha AS, Trovisco V, Castro P, Preto A, Lima J, Soares P 2008 Intragenic mutations in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:333–362, viii.
20. Yamashita S, Saenko V 2007 Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:422–429.
21. Rabes, H.M.; Demidchik, E.P.; Sidorow, J.D.; Lengfelder, E.; Beimfohr, C.; Hoelzel, D.; Klugbauer, S. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: Biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin. Cancer Res.* 2000, 6, 1093–1103.
22. Iyama, K.; Matsuse, M.; Mitsutake, N.; Rogounovitch, T.; Saenko, V.; Suzuki, K.; Ashizawa, M.; Ookouchi, C.; Suzuki, S.; Mizunuma, H.; et al. Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPFIBP2/RET, in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima. *Thyroid* 2017, 27, 811–818.
23. Naing S, Collins BJ, Schneider AB 2009 Clinical behavior of radiation-induced thyroid cancer: factors related to recurrence. *Thyroid* 19:479–485.
24. Nikiforov, Y.E.; Rowland, J.M.; Bove, K.E.; Monforte-Munoz, H.; Fagin, J.A. Distinct Pattern of ret Oncogene Rearrangements in Morphological Variants of Radiation-induced and Sporadic Thyroid Papillary Carcinomas in Children. *Cancer Res.* 1997, 57, 1690–1694.
25. Sur, M.L.; Gaga, R.; Lazar, C.; Lazea, C.; Aldea, C.; Sur, D. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis—A review of the literature between 2000 and 2020. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020, 33, 1511–1517.
26. Ren, P.Y.; Liu, J.; Xue, S.; Chen, G. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: The clinicopathological features and the coexistence of Hashimoto's thyroiditis. *Asian J. Surg.* 2019, 42, 112–119.
27. Penta, L.; Cofini, M.; Lanciotti, L.; Leonardi, A.; Principi, N.; Esposito, S. Hashimoto's Disease and Thyroid Cancer in Children: Are They Associated? *Front. Endocrinol.* 2018, 9, 565.
28. Subhi, O.; Schulten, H.J.; Bagatian, N.; Al-Dayini, R.; Karim, S.; Bakhshab, S.; Alotibi, R.; Al-Ahmadi, A.; Ata, M.; Elaimi, A.; et al. Genetic relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *PLoS ONE* 2020, 15, e0234566.
29. Ohye, H.; Minagawa, A.; Noh, J.Y.; Mukasa, K.; Kunii, Y.; Watanabe, N.;

- Matsumoto, M.; Suzuki, M.; Yoshihara, A.; Ito, K.; et al. Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: A long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid* 2014, 24, 200–207. [CrossRef]
30. Breuer, C.K.; Solomon, D.; Donovan, P.; Rivkees, S.A.; Udelsman, R. Effect of patient Age on surgical outcomes for Graves' disease: A case-control study of 100 consecutive patients at a high volume thyroid surgical center. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2013, 2013, 1.
31. Mishra, A.; Mishra, S.K.; Agarwal, A.; Das, B.K.; Agarwal, G.; Gambhir, S. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: Clinicopathological profile and outcome in an iodine deficient area. *World J. Surg.* 2002, 26, 153–157.
32. Nosé, V. Familial thyroid cancer: A review. *Mod. Pathol.* 2011, 24, S19–S33.
33. Giannelli, S.M.; McPhaul, L.; Nakamoto, J.; Gianoukakis, A.G. Familial adenomatous polyposis-associated, cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma harboring a K-RAS mutation: Case presentation and review of molecular mechanisms. *Thyroid* 2014, 24, 1184–1189.
34. Richards, M.L. Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid* 2010, 20, 707–713.
35. Bae, J.S.; Jung, S.H.; Hirokawa, M.; Bychkov, A.; Miyauchi, A.; Lee, S.; Chung, Y.J.; Jung, C.K. High Prevalence of DICER1 Mutations and Low Frequency of Gene Fusions in Pediatric Follicular-Patterned Tumors of the Thyroid. *Endocr. Pathol.* 2021, 32, 336–346.
36. Lee, Y.A.; Im, S.W.; Jung, K.C.; Chung, E.J.; Shin, C.H.; Kim, J.I.; Park, Y.J. Predominant DICER1 Pathogenic Variants in Pediatric Follicular Thyroid Carcinomas. *Thyroid* 2020, 30, 1120–1131.
37. Juhlin, C.C.; Stenman, A.; Zedenius, J. Macrofollicular variant follicular thyroid tumors are DICER1 mutated and exhibit distinct histological features. *Histopathology* 2021, 79, 661–666.
38. Durieux, E.; Descotes, F.; Mauduit, C.; Decaussin, M.; Guyetant, S.; Devouassoux-Shisheboran, M. The co-occurrence of an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with a thyroid carcinoma is highly suggestive of a DICER1 syndrome. *Virchows Arch.* 2016, 468, 631–636.
39. Capezzone, M.; Robenshtok, E.; Cantara, S.; Castagna, M.G. Familial non-medullary thyroid cancer: A critical review. *J. Endocrinol. Investig.* 2021, 44, 943–950.
40. Kebebew E 2008 Hereditary non-medullary thyroid cancer. *World J Surg* 32:678–682.
41. Alsanea O, Wada N, Ain K, Wong M, Taylor K, Ituarte PH, Treseler PA, Weier HU, Freimer N, Siperstein AE, Duh QY, Takami H, Clark OH 2000 Is familial non-medullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series. *Surgery* 128:1043–1051.
42. Welch Dinawer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, Francis GL 1998 Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin*

Endocrinol 49:619–628.

43. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, Feldman HA, Wassner AJ, Smith JR, Marqusee E, Alexander EK, Barletta J, Doubilet PM, Peters HE, Webb S, Modi BP, Paltiel HJ, Kozakewich H, Cibas ES, Moore FD Jr, Shamberger RC, Larsen PR, Huang SA 2013A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3238–3245.
44. Karapanou, O.; Tzanela, M.; Vlassopoulou, B.; Kanaka-Gantenbein, C. Differentiated thyroid cancer in childhood: A literature update. *Hormones* 2017, 16, 381–387. [CrossRef] [PubMed]
45. Creo, A.; Alahdab, F.; Al Nofal, A.; Thomas, K.; Kolbe, A.; Pittock, S.T. Ultrasonography and the American Thyroid Association Ultrasound-Based Risk Stratification Tool: Utility in Pediatric and Adolescent Thyroid Nodules. *Horm. Res. Paediatr.* 2018, 90, 93–101. [CrossRef] [PubMed]
46. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB 2010 Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg* 34:1192–1202.
47. Ywata de Carvalho A, Kohler HF, Gomes CC, Vartanian JG, Kowalski LP. Predictive factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma: analysis of 4,085 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021 Jun;41(3):236-242. doi: 10.14639/0392-100X-N1412. PMID: 34264917; PMCID: PMC8283398.
48. Balachandar, S.; La Quaglia, M.; Tuttle, R.M.; Heller, G.; Ghossein, R.A.; Sklar, C.A. Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma of Follicular Cell Origin: Prognostic Significance of Histologic Subtypes. *Thyroid* 2016, 26, 219–226.
49. Rossi, E.D.; Mehrotra, S.; Kilic, A.I.; Toslak, I.E.; Lim-Dunham, J.; Martini, M.; Fadda, G.; Lombardi, C.P.; Larocca, L.M.; Barkan, G.A. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in the pediatric age group. *Cancer Cytopathol.* 2018, 126, 27–35.
50. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, McConahey WM 1988 Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 104:1157–1166.
51. Onder, S.; Ozturk Sari, S.; Yegen, G.; Sormaz, I.C.; Yilmaz, I.; Poyrazoglu, S.; Sanli, Y.; Giles Senyurek, Y.; Kapran, Y.; Mete, O. Classic Architecture with Multicentricity and Local Recurrence, and Absence of TERT Promoter Mutations are Correlates of BRAF (V600E) Harboring Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas. *Endocr. Pathol.* 2016, 27, 153–161.
52. Partyka, K.L.; Huang, E.C.; Cramer, H.M.; Chen, S.; Wu, H.H. Histologic and clinical follow-up of thyroid fine-needle aspirates in pediatric patients. *Cancer Cytopathol.* 2016, 124, 467–471.
53. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes (Basel).* 2019 Sep 18;10(9):723. doi: 10.3390/genes10090723.

PMID: 31540418; PMCID: PMC6771006.

54. Alzahrani, A.S.; Murugan, A.K.; Qasem, E.; Alswailem, M.; Al-Hindi, H.; Shi, Y. Single Point Mutations in Pediatric Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2017, 27, 189–196.
55. Mostoufi-Moab, S.; Labourier, E.; Sullivan, L.; LiVolsi, V.; Li, Y.; Xiao, R.; Beaudenon-Huibregtse, S.; Kazahaya, K.; Adzick, N.S.; Baloch, Z.; et al. Molecular Testing for Oncogenic Gene Alterations in Pediatric Thyroid Lesions. *Thyroid* 2018, 28, 60–67.
56. Marotta, V.; Bifulco, M.; Vitale, M. Significance of RAS Mutations in Thyroid Benign Nodules and Non-Medullary Thyroid Cancer. *Cancers* 2021, 13, 3785.
57. Oishi, N.; Kondo, T.; Nakazawa, T.; Mochizuki, K.; Inoue, T.; Kasai, K.; Tahara, I.; Yabuta, T.; Hirokawa, M.; Miyauchi, A.; et al. Frequent BRAF V600E and Absence of TERT Promoter Mutations Characterize Sporadic Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas in Japan. *Endocr. Pathol.* 2017, 28, 103–111.
58. Cordioli, M.I.C.V.; Moraes, L.; Cury, A.N.; Cerutti, J.M. Are we really at the dawn of understanding sporadic pediatric thyroid carcinoma? *Endocr. Relat. Cancer* 2015, 22, R311–R324.
59. Chakraborty, D.; Shakya, S.; Ballal, S.; Agarwal, S.; Bal, C. BRAF V600E and TERT promoter mutations in paediatric and young adult papillary thyroid cancer and clinicopathological correlation. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020, 33, 1465–1474.
60. Cordioli, M.I.C.V.; Moraes, L.; Carvalheira, G.; Sisdelli, L.; Alves, M.T.S.; Delcelo, R.; Monte, O.; Longui, C.A.; Cury, A.N.; Cerutti, J.M. AGK-BRAF gene fusion is a recurrent event in sporadic pediatric thyroid carcinoma. *Cancer Med.* 2016, 5, 1535–1541.
61. Hardee, S.; Prasad, M.L.; Hui, P.; Dinauer, C.A.; Morotti, R.A. Pathologic Characteristics, Natural History, and Prognostic Implications of BRAF(V600E) Mutation in Pediatric Papillary Thyroid Carcinoma. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2017, 20, 206–212.
62. Cordioli, M.I.C.V.; Moraes, L.; Bastos, A.U.; Besson, P.; Alves, M.T.D.S.; Delcelo, R.; Monte, O.; Longui, C.; Cury, A.N.; Cerutti, J.M. Fusion Oncogenes Are the Main Genetic Events Found in Sporadic Papillary Thyroid Carcinomas from Children. *Thyroid* 2017, 27, 182–188.
63. Nikita, M.E.; Jiang, W.; Cheng, S.M.; Hantash, F.M.; McPhaul, M.J.; Newbury, R.O.; Phillips, S.A.; Reitz, R.E.; Waldman, F.M.; Newfield, R.S. Mutational analysis in pediatric thyroid cancer and correlations with age, ethnicity, and clinical presentation. *Thyroid* 2016, 26, 227–234.
64. Rangel-Pozzo, A.; Sisdelli, L.; Cordioli, M.I.V.; Vaisman, F.; Caria, P.; Mai, S.; Cerutti, J.M. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma and nuclear architecture: An overview comparing pediatric and adult populations. *Cancers* 2020, 12, 3146.
65. Pekova B, Sykorova V, Dvorakova S, Vaclavikova E, Moravcova J, Katra R, Astl J, Vlcek P, Kodetova D, Vcelak J, Bendlova B. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET Fusions in a Large Cohort of Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid* 2020;

30:1771–1780.

66. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, Virk RK, Morotti R, Liu Z, Tallini G, Nikiforova MN, Christison-Lagay ER, Udelsman R, Dinanuer CA, Nikiforov YE. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer* 2016;122:1097–107.
67. Propst, E.J.; Wasserman, J.D.; Gorodensky, J.; Ngan, B.Y.; Wolter, N.E. Patterns and Predictors of Metastatic Spread to the Neck in Pediatric Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope* 2021, 131, E1002–E1009.
68. Patel A, Jhiang S, Dogra S, Terrell R, Powers PA, Fenton C, Dinanuer CA, Tuttle RM, Francis GL 2002 Differentiated thyroid carcinoma that express sodium-iodide symporter have a lower risk of recurrence for children and adolescents. *Pediatr Res* 52:737–744.
69. Spinelli, C.; Rallo, L.; Morganti, R.; Mazzotti, V.; Insera, A.; Cecchetto, G.; Massimino, M.; Collini, P.; Strambi, S. Surgical management of follicular thyroid carcinoma in children and adolescents: A study of 30 cases. *J. Pediatr. Surg.* 2019, 54, 521–526.
70. Enomoto, K.; Enomoto, Y.; Uchino, S.; Yamashita, H.; Noguchi, S. Follicular thyroid cancer in children and adolescents: Clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence. *Endocr. J.* 2013, 60, 629–635.
71. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C 2004 Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs World Health Organization Classification of Tumours, Volume 8. IARC Press, Lyon, France.
72. Monaco, S.E.; Pantanowitz, L.; Khalbuss, W.E.; Benkovich, V.A.; Ozolek, J.; Nikiforova, M.N.; Simons, J.P.; Nikiforov, Y.E. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol.* 2012, 120, 342–350.
73. Ngeow, J.; Mester, J.; Rybicki, L.A.; Ni, Y.; Milas, M.; Eng, C. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with Cowden and Cowden-like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, E2063–E2071.
74. Pilarski, R.; Burt, R.; Kohlman, W.; Pho, L.; Shannon, K.M.; Swisher, E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013, 105, 1607–1616
75. Bauer AJ, Francis GL. Evaluation and management of thyroid nodules in children. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Aug;28(4):536–44
76. Hodax, J.K.; Reinert, S.E.; Quintos, J.B. Autonomously Functioning Thyroid Nodules in Patients <21 Years of Age: The Rhode Island Hospital Experience from 2003–2013. *Endocr. Pract.* 2016, 22, 328–337.
77. Niedziela, M.; Breborowicz, D.; Trejster, E.; Korman, E. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: Clinical analysis of 31 patients. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002, 15, 823–830.
78. Qian, Z.J.; Jin, M.C.; Meister, K.D.; Megwalu, U.C. Pediatric Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States, 1973–2013. *JAMA*

- Otolaryngol.-Head Neck Surg. 2019, 145, 617–623.
79. Jarza B.; Handkiewicz-Junak, D.; Włoch, J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: A qualitative review. *Endocr. Relat. Cancer* 2005, 12, 773–803.
 80. Bauer AJ. Pediatric Thyroid Cancer: Genetics, Therapeutics and Outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49:589–611.

10.2. CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

Sara Santarsiero¹, Graziamaria Ubertini²

¹ *U.O.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*

² *U.O. Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*

INTRODUZIONE

Il carcinoma midollare (MTC) è una forma di tumore neuroendocrino che non origina dalle comuni cellule follicolari, bensì dalle cellule C parafollicolari. Queste cellule hanno una derivazione embriologica differente, nascendo dalla cresta neurale. Nei bambini, l'MTC è una condizione molto rara, rappresentando solo l'1-3% dei tumori tiroidei pediatrici, una quota inferiore rispetto a quella osservata nella popolazione adulta (3-5%). A differenza degli adulti, dove molte forme sono sporadiche, oltre il 95% dei casi pediatrici ha una base ereditaria. La patologia si manifesta prevalentemente come parte della Sindrome da Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2 (MEN2), nelle varianti A e B, oppure come carcinoma midollare familiare isolato (FMTC), ovvero senza il coinvolgimento di altre ghiandole endocrine. Nei pazienti con predisposizione familiare, la malattia segue un percorso degenerativo prevedibile che inizia con un'iperplasia delle cellule C per poi evolvere in carcinoma intratiroideo vero e proprio. Questa progressione avviene spesso in età estremamente precoce. Spesso, già al momento dell'esordio clinico, si riscontra un coinvolgimento dei linfonodi regionali o la presenza di metastasi a distanza. Data l'elevata componente ereditaria, in presenza di una storia familiare positiva è fondamentale sottoporre i bambini a test genetici e al monitoraggio costante dei livelli di calcitonina nel sangue. Questi strumenti permettono di programmare un intervento chirurgico profilattico (tiroidectomia) nel momento più opportuno, con l'obiettivo di eliminare il tessuto a rischio prima che la neoplasia si sviluppi o si diffonda, garantendo così le migliori probabilità di sopravvivenza.

EZIOPATOGENESI E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Il panorama molecolare del carcinoma midollare è dominato dal ruolo del proto-oncogene RET. Questa alterazione genetica è presente in tutti i soggetti affetti da sindrome MEN2 e FMTC (forme ereditarie), ma coinvolge anche circa il 50% dei pazienti con forme sporadiche. Il gene RET è situato sul cromosoma 10q11.2 e codifica per un recettore transmembrana della famiglia delle tirosin-chinasi, espresso specificamente nelle cellule che derivano dalla cresta neurale.

Nel restante 50% dei casi di MTC sporadico che non presentano mutazioni di RET, la ricerca ha individuato mutazioni somatiche in altri geni che appartengono alla medesima via di segnalazione molecolare, come HRAS, KRAS e NRAS. La mutazione somatica M918T del codone RET è un indicatore di estrema aggressività clinica. I portatori di questa variante mostrano ritmi di crescita tumorale molto rapidi e una prognosi tendenzialmente sfavorevole. È interessante notare come la M918T si riscontri raramente

nei microcarcinomi, mentre sia molto frequente nei tumori di ampie dimensioni.

Stratificazione del Rischio

Negli MTC su base ereditaria sono state mappate oltre 100 diverse mutazioni di RET. Il modo in cui la malattia si manifesta (fenotipo) è strettamente legato alla specifica mutazione germinale presente nel paziente. Le principali organizzazioni oncologiche (NCCN e ATA) hanno stabilito dei criteri per determinare il momento ideale in cui eseguire la tiroidectomia profilattica basandosi sulla pericolosità della mutazione. L'aggressività è definita dalla precocità di insorgenza del tumore e dalla sua tendenza a metastatizzare. I pazienti vengono suddivisi in tre categorie di rischio:

Categoria di Rischio	Caratteristiche e Mutazioni Incluse
Rischio molto alto (HST-MTC)	Include i pazienti con Sindrome MEN2B e coloro che presentano la mutazione del codone RET M918T.
Rischio alto (H-MTC)	Comprende i soggetti portatori delle mutazioni nei codoni RET C634 e A883F.
Rischio moderato (MOD-MTC)	Include tutti i pazienti con mutazioni del codone RET differenti dalle tre precedenti (M918T, C634, A883F).

PRESENTAZIONE CLINICA

Il comportamento clinico dell'MTC differisce sensibilmente tra la popolazione adulta e quella pediatrica, principalmente a causa della diversa origine eziologica.

Forma Sporadica (prevalente nell'adulto)

Solitamente, l'MTC sporadico si manifesta tra i 40 e i 60 anni. Al momento della diagnosi, circa il 70% dei pazienti presenta un coinvolgimento dei linfonodi (N+) e il 10% manifesta metastasi a distanza (M+). La presenza di metastasi linfonodali varia drasticamente in base allo stadio del tumore: dal 11-14% per i tumori T1 fino all'86-93% per i tumori T4.

La sopravvivenza a 10 anni è strettamente legata allo stadio della malattia: 100% per lo stadio I, 93% per lo stadio II, 71% per lo stadio III e cala drasticamente al 21% per lo stadio IV. I principali fattori prognostici includono l'età, il sesso maschile e l'estensione della patologia alla diagnosi.

Forma Ereditaria (prevalente nel bambino)

Oltre il 95% dei casi pediatrici di MTC è di natura ereditaria. Il quadro clinico è determinato dalla specifica sindrome genetica del paziente:

Sindrome MEN2A: È la causa del 95% di tutte le manifestazioni della Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2 (MEN2). Le linee guida ATA del 2015 ne identificano

quattro varianti:

- MEN2A classica: Presenza di MTC associata a una minore frequenza di feocromocitoma e/o iperparatiroidismo.
- MEN2A con Amiloidosi Cutanea Lichenoidale (CLA).
- MEN2A associata alla Malattia di Hirschsprung (HD).
- FMTC: Carcinoma midollare familiare isolato.

Sindrome MEN2B: È la forma più aggressiva e insorge già nell'infanzia, con una rapida tendenza a metastatizzare.

Il 95% dei pazienti presenta la mutazione germinale RET M918T, mentre il 5% presenta la mutazione A883F (associata a un decorso meno aggressivo). Nel 75% dei casi si tratta di mutazioni de novo, mentre solo il 25% è familiare.

I pazienti presentano spesso un "habitus marfanoidale" (viso allungato, pectus excavatum, palato ogivale, scoliosi e problematiche alle epifisi femorali). Si osservano inoltre anomalie oculari (mancanza di lacrimazione, palpebre spesse, ptosi e nervi corneali evidenti), neuromi mucosi multipli e ganglioneuromi intestinali. Circa la metà dei pazienti sviluppa anche un feocromocitoma.

ISTOPATOLOGIA

Nelle varianti ereditarie, lo sviluppo del tumore è preceduto da una fase di iperplasia delle cellule C (CCH). In condizioni normali, queste cellule si trovano concentrate tra il terzo superiore e i due terzi inferiori dei lobi tiroidei. La diagnosi di CCH si basa sull'osservazione microscopica di una proliferazione anomala:

- Si riscontra una distribuzione delle cellule C che supera i confini anatomici standard.
- Si osserva la presenza di cluster composti da più di sette cellule C e/o follicoli interamente circondati da queste cellule.
- È spesso complesso distinguere tra una CCH e un microcarcinoma (MTC inferiore a 1 cm senza invasione della capsula). Tuttavia, il superamento della membrana basale o l'infiltrazione dello stroma circostante sono segni inequivocabili di una lesione potenzialmente invasiva.

Caratteristiche Macroscopiche e Microscopiche

All'esame macroscopico, la massa tumorale può esibire colorazioni variabili tra il bianco, il marrone chiaro o il rosso. Mentre le forme ereditarie sono tipicamente bilaterali e multicentriche, l'MTC sporadico tende a presentarsi come un nodulo unico e unilaterale. Al microscopio, le cellule appaiono di forma rotonda o fusiforme, organizzate in nidi o foglietti all'interno di uno stroma ben vascolarizzato.

In oltre la metà dei casi è presente amiloide (derivata dalla calcitonina); più raramente si osservano alterazioni oncocitarie.

Diagnostica e Marcatori del Carcinoma Midollare

La diagnosi di certezza richiede l'integrazione di esami biotici, analisi biochimiche e tecniche di immunostoria.

Il tumore si caratterizza per l'espressione di specifici marcatori, mentre risulta negativo

per altri tipici dei tumori follicolari:

- Positività: Calcitonina, CEA, Cromogranina A, Citocheratine (CK7, CK18) e NKX2.1/TTF1.
- Negatività: Il tumore non esprime tireoglobulina.

Nelle forme indifferenziate di MTC, la secrezione di calcitonina può risultare ridotta.

L'esame citologico dell'agoaspirato (FNA) mostra solitamente un pattern di cellule poligonali disperse, con nuclei eccentrici e granuli azzurrofilici. Poiché l'aspetto citologico può variare, la diagnosi definitiva necessita della localizzazione immunologica di calcitonina, CEA e cromogranina, oltre al riscontro di elevati livelli di calcitonina nel siero del paziente o nel liquido di lavaggio dell'agoaspirato.

In casi estremamente rari, può verificarsi la contemporanea presenza di un carcinoma midollare e di un carcinoma papillare o follicolare (PCT o FTC). In queste situazioni, sebbene le componenti cellulari rimangano distinte, le metastasi possono colpire lo stesso organo bersaglio; la componente follicolare può essere trattata specificamente con lo iodio radioattivo (RAI).

ITER DIAGNOSTICO

I pazienti con diagnosi citologica di MTC devono essere sottoposti alla determinazione dei livelli sierici di calcitonina e CEA e al test genetico per la ricerca di una mutazione del gene RET. Il livello basale di calcitonina preoperatorio è utile per determinare l'estensione delle metastasi regionali o a distanza. Valori di calcitonina sierica > 20, 50, 200 e 500 pg/mL sono associati, rispettivamente, ai linfonodi centrali del collo omolaterali e ai linfonodi laterali omolaterali, al compartimento centrale controlaterale, al collo laterale controlaterale e al mediastino. Si sospetta un MTC metastatico a distanza quando il valore di calcitonina è > 500 pg/mL. In questi casi, sono necessarie diverse procedure di imaging per rilevare la presenza di metastasi.

Le metastasi linfonodali locali (sia nel compartimento centrale che in quello laterale) possono essere valutate mediante un'accurata valutazione ecografica del collo.

Per le metastasi a distanza del MTC, la tomografia computerizzata (TC) è l'esame più sensibile per rilevare il coinvolgimento dei linfonodi polmonari e mediastinici, mentre la TC epatica multidetettore trifasica con mezzo di contrasto e la risonanza magnetica per immagini (RMI) con mezzo di contrasto sono i metodi più sensibili per rilevare le metastasi epatiche. La RM assiale e la scintigrafia ossea sono complementari e le procedure più sensibili per rilevare le metastasi ossee.

La tomografia a emissione di positroni/TC con 2-[18F]-fluoro-2-desossi-D-glucosio (FDG) (FDG-PET/TC) e la PET/TC con 18F-diidrossifenilalanina 18-DOPA sono sconsigliate per rilevare la presenza di metastasi a distanza a causa della loro scarsa sensibilità.

Riassunto

La gestione dell'MTC ereditario si basa sulla prevenzione e sulla diagnosi precoce attraverso protocolli rigorosi:

- Test Genetici: Devono essere eseguiti sui parenti di primo grado dei pazienti affetti,

sui bambini con segni clinici di MEN2 (e relativi genitori) e sui soggetti con CLA o HD.

- **Monitoraggio Periodico:** I pazienti e i familiari a rischio devono essere controllati ogni 1-3 anni per individuare precocemente l'insorgenza di MTC, feocromocitomi o iperparatiroidismo.
- **Marcatori Tumorali:** Le cellule C della tiroide producono Calcitonina e Antigene Carcinoembrionario (CEA). La loro concentrazione nel sangue è direttamente proporzionale alla massa delle cellule C tumorali, rendendoli strumenti fondamentali per la diagnosi e il follow-up. I medici devono interpretare questi valori con estrema cautela, rapportandoli sempre al contesto clinico specifico del paziente.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO

La resezione delle metastasi linfonodali regionali può ridurre il rischio di recidiva locale e prevenire future complicanze come l'invasione dei nervi laringei ricorrenti, della trachea, della cartilagine tiroidea, dell'esofago, del nervo spinale o di altre strutture importanti. L'obiettivo chirurgico principale è il mantenimento delle funzioni, tra cui la parola, la deglutizione, la funzione paratiroidea e la mobilità della spalla.

In caso di metastasi intraoperatorie dei linfonodi del collo, è necessario eseguire una dissezione linfonodale compartimentale durante la tiroidectomia primaria.

Il trattamento standard per i pazienti con MTC sporadico o ereditario senza evidenza clinica di metastasi regionali o a distanza è la tiroidectomia totale e la dissezione del compartimento centrale del collo (livello VI).

La dissezione laterale del collo (livelli II-IV) può essere presa in considerazione in base ai livelli sierici di calcitonina preoperatori e ai riscontri ecografici. La dissezione elettiva del compartimento laterale ipsilaterale è indicata nei pazienti con ecografia positiva e, quando la calcitonina è > 20 pg/mL, anche in quelli con ecografia negativa.

Quando l'ecografia preoperatoria è positiva nel compartimento laterale ipsilaterale, ma negativa controlateralmente, la dissezione controlaterale del collo è indicata quando il livello basale di calcitonina è > 200 pg/mL.

Nei pazienti con MTC localmente avanzato e metastatico, il trattamento deve essere individualizzato caso per caso da un team multidisciplinare esperto. La decisione di ricorrere a un debulking palliativo piuttosto che a un intervento chirurgico più esteso (laringectomia, esofagectomia o laringofaringectomia) è determinata da una valutazione accurata e complessa (comorbidità del paziente, aspettativa di vita, contesto sociale, aspetti psicologici e aspettative individuali) e deve essere condivisa con i pazienti e i loro caregiver, informati di tutte le possibili implicazioni. La radioterapia a fasci esterni (EBRT) e le terapie mediche sistemiche devono essere prese in considerazione per raggiungere il controllo del tumore.

Indipendentemente dal fatto che la diagnosi di MCT venga formulata a seguito di un'emitiroidectomia, il trattamento successivo può essere diverso. La tiroidectomia completa è indicata in tutti i pazienti con MCT ereditario poiché l'incidenza del tumore bilaterale è del 100%. Nel MCT sporadico, poiché l'incidenza globale è dello 0-9%, la tiroidectomia completa è indicata nei pazienti con mutazioni germinali del gene RET,

aumento della calcitonina sierica basale o stimolata o ecografia postoperatoria positiva. In caso di metastasi linfonodali residue dopo l'intervento chirurgico, si deve prendere in considerazione il completamento della dissezione del collo se la calcitonina sierica basale preoperatoria è < 1000 pg/mL e cinque o meno linfonodi metastatici sono stati precedentemente resecati.

Tiroidectomia profilattica nei bambini

La tiroidectomia profilattica è indicata nei bambini con penetranza completa o quasi completa della mutazione che causa il carcinoma midollare della tiroide (MTC). Nella maggior parte dei casi, l'embriolisi cerebrale (CCH) o l'MTC sono già presenti al momento della tiroidectomia. In questi pazienti, l'asportazione della tiroide è raccomandata anche in presenza di lesione precancerosa (CCH) prima che questa sviluppi l'MTC.

La progressione della malattia da CCH a un MTC confinato alla tiroide, e poi ai linfonodi loco-regionali e infine a sedi distanti, può verificarsi da mesi ad anni a seconda del tipo di mutazione RET.

I bambini con una mutazione RET classificata nella categoria ATA-HST, con una mutazione del codone RET M918T, devono essere sottoposti a tiroidectomia entro il primo anno di vita. La dissezione dei linfonodi centrali del collo deve essere eseguita in base all'aspetto clinico.

I bambini nella categoria ATA-H devono essere sottoposti a tiroidectomia all'età di 5 anni. Prima di questa età, l'indicazione chirurgica si basa sul livello basale di calcitonina sierica. La dissezione centrale del collo è raccomandata in caso di evidenza clinica (osservazione diretta, imaging) di metastasi linfonodali e/o in presenza di un livello di calcitonina sierica > 40 pg/mL.

I bambini nella categoria ATA-MOD devono essere valutati per il carcinoma midollare della tiroide (MTC) mediante esame obiettivo, ecografia del collo e dosaggio della calcitonina sierica a partire dai 5 anni di età (valutazioni semestrali o annuali). La tempistica della tiroidectomia deve essere basata sul riscontro di un elevato livello di calcitonina sierica. Il monitoraggio è a vita.

Nei bambini con MTC locoregionale persistente o ricorrente, la dissezione dei linfonodi centrali (livello VI) e/o laterali (livelli II-V) del collo deve essere eseguita anche in assenza di metastasi a distanza.

Trattamento postoperatorio nel MTC

Le cellule del MTC sono scarsamente sensibili al radioiodio. Il trattamento postoperatorio con radioiodio deve essere preso in considerazione in pazienti selezionati il cui tumore (e anche le metastasi regionali o a distanza) contengono elementi follicolari (MTC misto a PTC o FTC).

Le metastasi cerebrali isolate possono essere gestite mediante resezione chirurgica o radioterapia a fasci esterni (EBRT), inclusa la radiocirurgia stereotassica. L'EBRT dell'intero cervello è indicata per le metastasi cerebrali multiple. Questi trattamenti possono fornire un controllo locale e migliorare la qualità della vita, ma hanno un impatto

limitato sulla prognosi globale.

Nei pazienti con metastasi ossee, le possibili terapie includono vertebroplastica, escissione chirurgica, termoablazione (radiofrequenza o crioablazione), iniezione di cemento ed EBRT. Denosumab o bifosfonati sono raccomandati per i pazienti con metastasi ossee dolorose.

Le metastasi polmonari isolate di grandi dimensioni richiedono la resezione chirurgica, mentre l'ablazione con radiofrequenza deve essere presa in considerazione in caso di metastasi polmonari periferiche e di piccole dimensioni. Nei pazienti con metastasi multiple che aumentano progressivamente di dimensioni è indicato un trattamento sistemico.

La resezione chirurgica deve essere presa in considerazione nei pazienti con metastasi epatiche isolate di grandi dimensioni, mentre in caso di metastasi multiple e disseminate si raccomanda la chemioembolizzazione o il trattamento sistemico. La migliore risposta alla chemioembolizzazione si osserva nei pazienti con metastasi multiple di dimensioni inferiori a 30 mm e che coinvolgono meno del 30% del fegato.

Negli ultimi anni, è stata introdotta una terapia a bersaglio molecolare con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) per i pazienti con MTC avanzato. I principali bersagli dei TKI per i pazienti con MTC sono sia RET che VEGFR (recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare). Sono state valutate diverse molecole, tra cui axitinib, cabozantinib, gefitinib, imatinib, motesanib, sorafenib, sunitinib e vandetanib. La Food and Drug Administration (FDA) e l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) hanno approvato due TKI somministrati per via orale, vandetanib (2011) e cabozantinib (2012), per il trattamento di pazienti con MTC avanzato e progressivo.

La diarrea è un effetto collaterale comune dei TKI nei pazienti con MTC e livelli sierici elevati di calcitonina. Gli agenti antimotilità (loperamide, difenossilato/atropina o codeina) devono essere utilizzati come terapia di prima linea, mentre il trattamento con analoghi della somatostatina e la riduzione citoriduttiva dei tumori epatici di grandi dimensioni sono opzioni secondarie.

Bibliografia

1. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335
2. Graves CE, Gosnell JE. Medullary Thyroid Carcinoma in Children. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(3):150921. doi:10.1016/j.sempedsurg.2020.150921
3. Kiriakopoulos A, Dimopoulou A, Nastos C, et al. Medullary thyroid carcinoma in children: current state of the art and future perspectives. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;35(1):1-10. Published 2021 Oct 1. doi:10.1515/jpem-2021-0502

CAPITOLO 11

Tumori Mediastinici in età Pediatrica

Tumori Mediastinici in età Pediatrica (<i>Alessandro Crocoli, Chiara Grimaldi, Giorgio Persano, Valerio Pardi, Cristina Martucci</i>)	177
Introduzione	177
Anatomia ed Embriologia del Mediastino Pediatrico	177
Epidemiologia ed Eziopatogenesi	178
Classificazione Anatomopatologica	178
Presentazione Clinica	179
Diagnostica per Immagini	179
Work-Up Diagnostico e Marcatori Biologici	180
Linfomi Mediastinici Pediatrici	180
Tumori Neuroblastici	181
Tumori a Cellule Germinali Mediastinici	182
Tumori Rari	183
Aspetti Anestesiologici e Chirurgici	184
Complicanze e Urgenze	185
Follow-Up e Complicanze Tardive	187
Prognosi e Outcome	188
Prospettive Future	189
Conclusioni	190
Bibliografia	191

TUMORI MEDIASTINICI IN ETÀ PEDIATRICA

Alessandro Crocoli^{1,2}, Chiara Grimaldi^{1,2}, Giorgio Persano^{1,2}, Valerio Pardi², Cristina Martucci²

¹ U.O.S. Chirurgia Oncologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

² U.O.C. Chirurgia Generale Pediatrica e d'urgenza, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

INTRODUZIONE

I tumori mediastinici in età pediatrica costituiscono un gruppo ampio e variegato di condizioni patologiche che interessano lo spazio compreso tra i polmoni, delimitato dallo sterno anteriormente e dalla colonna vertebrale posteriormente. In questa regione si trovano strutture di importanza vitale – cuore, grossi vasi, vie respiratorie, timo, linfonodi, nervi – la cui vicinanza determina non solo la presentazione clinica peculiare delle masse mediastiniche, ma anche i rischi connessi alle procedure diagnostiche e terapeutiche.

Sebbene rappresentino una quota minoritaria di tutte le neoplasie pediatriche, i tumori mediastinici richiedono un approccio altamente specialistico. L'eterogeneità degli istotipi coinvolti, le urgenze cliniche potenzialmente drammatiche (sindrome della vena cava superiore, compressione tracheo-bronchiale, instabilità emodinamica), la necessità di un bilancio accurato tra diagnosi istopatologica e sicurezza del paziente, fanno sì che questi casi siano considerati tra i più complessi nella pratica oncologica pediatrica.

La letteratura internazionale, in particolare i protocolli dell'**Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP)**, del **Children's Oncology Group (COG)** e della **Società Internazionale di Oncologia Pediatrica (SIOP)**, sottolinea l'importanza della centralizzazione dei pazienti in centri di riferimento. Solo attraverso un team multidisciplinare che includa oncologi, chirurghi, anestesisti, radiologi, anatomopatologi e specialisti di terapia intensiva è possibile garantire sicurezza diagnostica e terapeutica.

ANATOMIA ED EMBRIOLOGIA DEL MEDIASTINO PEDIATRICO

Il mediastino è suddiviso convenzionalmente in tre compartimenti: anteriore, medio e posteriore. Questa classificazione topografica ha un valore pratico, poiché esistono chiare correlazioni tra sede e tipologia di lesione.

- **Comparto anteriore:** nei bambini è dominato dal timo, organo voluminoso soprattutto nei primi anni di vita e spesso visibile anche alla radiografia del torace come ombra mediastinica. In questo compartimento insorgono prevalentemente linfomi, tumori a cellule germinali e rari timomi.
- **Comparto medio:** comprende cuore, pericardio, vasi polmonari, linfonodi, trachea e bronchi principali. Le masse di questo compartimento includono cisti bronchiali, duplicazioni esofagee, linfadenomegalie reattive o neoplastiche.
- **Comparto posteriore:** occupato dalla colonna vertebrale, dall'esofago e dai gangli simpatici paravertebrali. In età pediatrica è la sede tipica dei tumori neuroblastici, quali neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma.

Dal punto di vista embriologico, la spiegazione di tale distribuzione è legata alla migrazione delle cellule della cresta neurale, alla presenza di residui germinali ectopici e allo sviluppo del sistema linfatico e timico. Nei bambini, a differenza degli adulti, il mediastino risulta quindi più spesso sede di neoplasie maligne piuttosto che benigne.

EPIDEMIOLOGIA ED EZIOPATOGENESI

Le masse mediastiniche in età pediatrica sono rare ma clinicamente rilevanti. Circa i due terzi sono di origine maligna, a differenza degli adulti dove prevalgono le lesioni benigne.

- **Linfomi:** rappresentano circa il 60–65% dei tumori mediastinici pediatrici, con predominanza di linfomi non-Hodgkin (in particolare linfoma linfoblastico T).
- **Linfoma di Hodgkin:** contribuisce al 10–15% dei casi, soprattutto nella fascia adolescenziale.
- **Tumori neurogeni:** costituiscono il 25–30% e predominano nei bambini piccoli.
- **Tumori a cellule germinali:** rappresentano il 5–10% dei casi, quasi sempre localizzati nel mediastino anteriore.
- **Altre lesioni:** cisti timiche o bronchiali, tumori vascolari, duplicazioni esofagee.

L'eziopatogenesi varia per istotipo:

- Nei linfomi giocano un ruolo determinante alterazioni genetiche e disregolazioni immunitarie.
- Nei tumori neurogeni sono centrali amplificazioni di **MYCN**, delezioni di 1p e alterazioni di 11q.
- Nei tumori germinali mediastinici, la teoria più accreditata è la migrazione anomala di cellule germinali primordiali durante lo sviluppo embrionale.

Negli ultimi due decenni i registri internazionali (SEER negli Stati Uniti, AIEOP in Italia, dati Eurocare) hanno mostrato un progressivo miglioramento della sopravvivenza, grazie a protocolli terapeutici standardizzati e alla migliore gestione perioperatoria.

CLASSIFICAZIONE ANATOMOPATOLOGICA

La suddivisione del mediastino in compartimenti ha valore clinico e diagnostico perché la probabilità di riscontrare un determinato istotipo varia in modo significativo a seconda della sede.

- **Mediastino anteriore:** sede tipica di linfomi (linfoblastici T e B, linfoma di Hodgkin), tumori a cellule germinali (teratomi, seminomi, non-seminomatosi) e raramente timomi.
- **Mediastino medio:** caratterizzato dalla presenza di cisti bronchiali, duplicazioni esofagee, tumori vascolari e linfadenomegalie, sia reattive che secondarie a neoplasie sistemiche.
- **Mediastino posteriore:** sede prevalente dei tumori **neuroblastici**, che comprendono neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma.

Questa classificazione non è solo teorica: l'identificazione del compartimento di origine mediante radiologia è un passaggio preliminare fondamentale. In alcuni casi, infatti, il rischio di complicanze durante la biopsia è elevato e l'orientamento topografico può suggerire già una diagnosi differenziale attendibile, utile per impostare una prima strategia

terapeutica.

PRESENTAZIONE CLINICA

La sintomatologia delle masse mediastiniche pediatriche è estremamente variabile e spesso aspecifica nelle fasi iniziali. I segni clinici più frequenti includono:

- **Sintomi respiratori:** dispnea, tosse persistente, stridore inspiratorio, broncostasi.
- **Sintomi vascolari:** sindrome della vena cava superiore (SVCS), caratterizzata da edema cervico-facciale, cianosi e distensione giugulare.
- **Sintomi neurologici:** dolore radicolare, deficit motori o sensitivi, sindrome di Horner in caso di coinvolgimento dei gangli simpatici.
- **Sintomi sistemici:** febbre, sudorazioni notturne, calo ponderale nei linfomi.

Nei bambini la rapida compromissione delle vie aeree rende il quadro clinico particolarmente instabile. È noto che masse anche di dimensioni moderate possano determinare occlusioni critiche, motivo per cui ogni procedura diagnostica o terapeutica deve essere pianificata in ambiente protetto con anestesisti pediatrici esperti.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La diagnostica per immagini rappresenta lo strumento principale per l'inquadramento iniziale delle masse mediastiniche.

1. Radiografia del torace

È il primo esame eseguito, rapido e ampiamente disponibile. Può mostrare un'allargamento mediastinico, deviazioni tracheali o opacità retrosternali. Tuttavia la specificità è bassa.

2. Ecografia

Nonostante i limiti di penetrazione, l'ecografia è utile nei lattanti e nei casi di masse cistiche. È inoltre utilizzata per guidare procedure diagnostiche mini-invasive.

3. Tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto

È il gold standard per definizione anatomica e rapporti vascolari. Permette di valutare compressione delle vie aeree, invasione dei grossi vasi e linfadenopatie. Lo svantaggio principale è l'esposizione a radiazioni ionizzanti e l'uso di mezzo di contrasto iodato.

4. Risonanza magnetica (RM)

Particolarmente indicata per lo studio del mediastino posteriore e delle masse neuroblastiche, consente una caratterizzazione tissutale dettagliata e una valutazione accurata dell'estensione foraminale o epidurale. Richiede spesso sedazione nei bambini piccoli.

5. PET con fluorodesossiglucosio (FDG-PET)

È fondamentale nella stadiazione e nel monitoraggio dei linfomi, consentendo approcci terapeutici adattati alla risposta precoce (PET-guided therapy).

La scelta e la sequenza degli esami dipendono dalla stabilità clinica del paziente: nei bambini con segni di compromissione respiratoria o SVCS, la sicurezza anestesiológica prevale su qualsiasi altro obiettivo diagnostico.

WORK-UP DIAGNOSTICO E MARCATORI BIOLOGICI

Il percorso diagnostico include sempre un'attenta valutazione multidisciplinare. Gli esami ematochimici di base devono essere completati con marcatori specifici:

- **Alfa-fetoproteina (AFP) e β -hCG** nei tumori a cellule germinali.
- **LDH e uricemia** come indici indiretti di proliferazione nei linfomi.
- **Catecolamine urinarie** (VMA, HVA) nei tumori neuroblastici.

La biopsia rappresenta lo step cruciale, ma va programmata solo quando le condizioni respiratorie lo consentono. Nelle masse anteriori voluminose, soprattutto linfomi linfoblastici, è frequente che la diagnosi venga ritardata fino alla stabilizzazione clinica.

LINFOMI MEDIASTINICI PEDIATRICI

Linfoma di Hodgkin

Il linfoma di Hodgkin (LH) rappresenta circa l'11–15% delle masse mediastiniche pediatriche, con picco di incidenza in età adolescenziale. La forma istologica più comune è la **variante a sclerosi nodulare**, caratterizzata dalla presenza di setti fibrosi che suddividono il tessuto linfatico in noduli, e da cellule di Reed-Sternberg immerse in un infiltrato infiammatorio eterogeneo (Karalexi et al.).

Dal punto di vista clinico, i pazienti possono presentare **sintomi sistemici B** (febbre, sudorazioni notturne, calo ponderale) o sintomi da compressione locale (dispnea, tosse, dolore toracico). In circa un terzo dei casi si osserva la **sindrome della vena cava superiore**, che costituisce un'emergenza clinica.

La diagnosi richiede **biopsia escissionale o incisionale** del linfonodo o della massa mediastinica, con analisi istologica e immunoistochimica (positività per CD15 e CD30, espressione debole di PAX5). La stadiazione si avvale di TC e PET, secondo criteri adattati pediatrici (Milgrom et al.).

Il trattamento segue protocolli pediatrici internazionali (EuroNet-PHL, AIEOP), che prevedono cicli di polichemioterapia (OEPA e COPDAC) con radioterapia solo nei casi refrattari o con risposta parziale. Negli ultimi anni si è cercato di **ridurre l'uso della radioterapia** per minimizzare gli effetti tardivi (secondi tumori, disfunzioni tiroidee, cardiotoxicità). Le terapie innovative comprendono l'utilizzo di **brentuximab vedotin** (anti-CD30) e **inibitori dei checkpoint immunitari** (anti-PD1), particolarmente utili nei casi refrattari o recidivati (Karalexi et al.).

La prognosi è favorevole: la **sopravvivenza globale a 5 anni supera l'85–90%**, con tassi di guarigione ancora più elevati nelle forme a stadio precoce. La sfida attuale è ottimizzare la terapia riducendo tossicità e complicanze a lungo termine.

Linfomi non-Hodgkin (LNH)

I linfomi non-Hodgkin mediastinici costituiscono la quota più consistente dei linfomi pediatrici, con caratteristiche biologiche e cliniche diverse a seconda del sottotipo.

- **Linfoma linfoblastico T (LBL-T)**

È il più comune LNH mediastinico pediatrico, derivante da precursori T timici. Si presenta tipicamente come una **massa anteriore voluminosa a rapida crescita**, con

sintomi da compressione respiratoria e rischio elevato di sindrome della vena cava superiore. L'immunofenotipo mostra positività per marker T immaturi (CD3 citoplasmatico, TdT). Il trattamento prevede protocolli intensivi simili a quelli della leucemia linfoblastica acuta (BFM, AIEOP-LBL).

- **Linfoma a grandi cellule B primitivo mediastinico (PMBCL)**

È raro in età pediatrica, più frequente nei giovani adulti, ma può presentarsi anche nell'adolescente. Dal punto di vista molecolare, mostra alterazioni di CIITA e JAK2 e condivide caratteristiche con il linfoma di Hodgkin sclerosi nodulare. La terapia è basata su regimi polichemioterapici intensivi combinati con **rituximab** (anticorpo anti-CD20).

- **Linfoma di Burkitt**

Pur essendo più tipicamente addominale, può occasionalmente coinvolgere il mediastino. È caratterizzato da una proliferazione estremamente rapida e da un elevato indice Ki-67. Richiede protocolli chemioterapici ad alta intensità con supporto intensivo (idratazione, profilassi della sindrome da lisi tumorale).

Nel complesso, i linfomi mediastinici pediatrici hanno prognosi buona se trattati in centri specializzati, con sopravvivenze globali superiori all'80%. Tuttavia, la gestione iniziale rimane critica a causa dei rischi anestesiologici e respiratori (Marie et al.).

TUMORI NEUROBLASTICI

I tumori **neuroblastici** rappresentano circa il 25–30% delle masse mediastiniche pediatriche, localizzandosi quasi esclusivamente nel compartimento posteriore. Sono tumori derivanti dalle cellule della cresta neurale e comprendono uno spettro che va dal **neuroblastoma** al **ganglioneuroblastoma** fino al **ganglioneuroma**, differenziati in base al grado di maturazione cellulare.

Neuroblastoma

È il tumore extracranico solido più frequente in età pediatrica e la sua localizzazione mediastinica è relativamente comune. Nei bambini piccoli può presentarsi in modo asintomatico e venire scoperto incidentalmente durante esami radiologici; in altri casi causa sintomi compressivi (dispnea, tosse persistente, dolore toracico). L'estensione foraminale può determinare segni neurologici, mentre l'interessamento dei gangli stellati è responsabile della **sindrome di Horner**.

La diagnosi richiede imaging avanzato (TC, RM) e conferma istologica mediante biopsia. I marcatori biologici includono **catecolamine e loro metaboliti urinari (VMA, HVA)**. La stratificazione prognostica si basa sul sistema **INRG (International Neuroblastoma Risk Group)**, che utilizza fattori clinici, istologici e genetici (amplificazione di MYCN, delezioni di 1p e 11q, guadagno di 17q)(De Ioris et al.).

Il trattamento è multimodale e varia in base al rischio:

- **Basso rischio:** la sola chirurgia può essere curativa ed è indicata a condizione che il tessuto patologico non coinvolga strutture nobili con elevato rischio di lesioni intra-operatorie con esiti permanenti.
- **Intermedio:** chemioterapia neoadiuvante seguita da resezione chirurgica.
- **Alto rischio:** chemioterapia intensiva, chirurgia, radioterapia, trapianto autologo di

cellule staminali e immunoterapia anti-GD2.

La prognosi dipende dall'età, dallo stadio e dai fattori biologici: i tumori mediastinici, rispetto a quelli addominali, presentano in media una prognosi più favorevole.

Ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma

Il ganglioneuroblastoma rappresenta una forma intermedia con aree immature e mature, mentre il ganglioneuroma è un tumore benigno, costituito da cellule gangliari mature e stroma Schwanniano. Entrambi hanno indicazione alla resezione chirurgica completa, a condizione che il tessuto patologico non coinvolga strutture nobili con elevato rischio di lesioni intra-operatorie con esiti permanenti.

TUMORI A CELLULE GERMINALI MEDIASTINICI

I tumori a cellule germinali mediastinici sono rari in età pediatrica, ma rivestono un ruolo clinico rilevante per la loro aggressività e per le implicazioni diagnostiche e terapeutiche. Essi derivano dalla migrazione anomala di cellule germinali primordiali durante lo sviluppo embrionale, che si arrestano nel mediastino anteriore invece di raggiungere le gonadi. Nei bambini e negli adolescenti rappresentano circa il **5–10%** delle masse mediastiniche, con distribuzione che varia in base all'età: i **teratomi** sono più frequenti nei più piccoli, mentre le forme maligne tendono a comparire in età adolescenziale (Terenziani et al.).

Classificazione istologica

Gli istotipi più comuni comprendono:

- **Teratomi maturi:** benigni, costituiti da tessuti differenziati derivanti dai tre foglietti embrionali.
- **Teratomi immaturi:** contenenti componenti embrionali indifferenziate; possono avere potenziale evolutivo verso forme maligne.
- **Seminomi:** neoplasie a crescita lenta, radiosensibili e chemiosensibili.
- **Tumori non-seminomatosi:** comprendono tumore del sacco vitellino (yolk sac tumor), carcinoma embrionario, corioncarcinoma e forme miste. Questi sottotipi sono più aggressivi e a prognosi meno favorevole (Jezierska, Gawrychowska and Stefanowicz).

Presentazione clinica e diagnostica

Molti tumori a cellule germinali mediastinici rimangono asintomatici fino a quando la massa non raggiunge dimensioni tali da determinare sintomi da compressione: dispnea, tosse, dolore toracico, disfagia, sindrome della vena cava superiore.

Il percorso diagnostico si basa su:

1. **Imaging:** la TC con mezzo di contrasto definisce anatomia e rapporti con strutture vitali; la RM è utile per valutare l'estensione e le caratteristiche tissutali; la PET-FDG può essere impiegata nei casi dubbi o per la valutazione metabolica della risposta.

2. **Marcatori sierici:**
 - o **Alfa-fetoproteina (AFP)**, tipicamente elevata nei tumori del sacco vitellino.
 - o **β -hCG**, spesso elevata nei *coriocarcinomi* e in alcune forme miste.
 - o **LDH**, utilizzato come indice aspecifico di attività proliferativa.
3. **Biopsia o resezione chirurgica:** nei teratomi maturi e immaturi la diagnosi può essere ottenuta direttamente con la resezione; nei tumori sospetti per malignità, la biopsia è eseguita con cautela, in ambiente protetto.

Trattamento

- **Teratomi maturi:** la resezione chirurgica completa è curativa e non richiede ulteriori trattamenti.
- **Teratomi immaturi:** la resezione chirurgica è sempre indicata; la necessità di chemioterapia adiuvante dipende dal grado di immaturità e dalla presenza di componenti maligne associate.
- **Seminomi:** rispondono molto bene a **chemioterapia a base di cisplatino** e alla radioterapia; la chirurgia è riservata a masse residue.
- **Tumori non-seminomatosi:** richiedono **chemioterapia multimodale** (tipicamente cisplatino-etoposide-bleomicina) seguita da chirurgia dei residui tumorali.

Prognosi

La prognosi dipende fortemente dall'istotipo e dalla resecabilità della massa (Zschabitz et al.):

- I **teratomi maturi** hanno prognosi eccellente, con sopravvivenza prossima al 100% dopo resezione completa.
- I **seminomi** hanno una sopravvivenza molto elevata grazie all'elevata chemiosensibilità.
- I **tumori non-seminomatosi** presentano invece esiti più variabili, con sopravvivenza a 5 anni intorno al 70–80% nei casi trattati in centri specializzati.

TUMORI RARI

Oltre a linfomi, tumori **neuroblastici** e tumori a cellule germinali, esiste un gruppo eterogeneo di neoplasie mediastiniche rare in età pediatrica. Queste forme, per la loro eccezionalità, non sempre sono incluse nei protocolli internazionali standardizzati e vengono spesso gestite in maniera individualizzata nei centri di riferimento (Barr et al.).

Tumori timici

Il timo, organo voluminoso nei primi anni di vita, è la sede tipica dei linfomi a cellule T, ma può anche dare origine a neoplasie primarie, i cosiddetti **tumori timici**.

- **Timomi:** molto rari nei bambini (incidenza <1% delle neoplasie mediastiniche pediatriche), più frequenti in età adulta. Sono neoplasie epiteliali timiche che possono associarsi a sindromi autoimmuni come la miastenia gravis, sebbene tale correlazione sia eccezionale in età pediatrica. Clinicamente si presentano come masse anteriori, talora con sintomi da compressione. La diagnosi è istologica e la resezione

chirurgica completa rappresenta il trattamento di scelta; nei casi invasivi può essere associata chemioterapia o radioterapia.

- **Carcinomi timici:** ancora più rari, con comportamento clinico aggressivo. Hanno prognosi sfavorevole, soprattutto nelle forme avanzate. Nei bambini sono descritti casi isolati in letteratura.

Altri tumori rari del mediastino

- **Sarcomi:** possono originare da tessuti connettivali mediastinici (rabdomiosarcoma, sarcoma sinoviale, sarcoma indifferenziato). Hanno comportamento aggressivo, con necessità di terapia multimodale (chirurgia, chemioterapia, radioterapia). La prognosi è variabile e dipende dall'istotipo e dalla radicalità chirurgica.
- **Tumori vascolari:** emangiomi e linfangiomi mediastinici possono determinare sintomi compressivi, soprattutto nei bambini piccoli. La terapia è chirurgica; in alcuni casi si utilizzano farmaci antiangiogenici o si ricorre a scleroterapia.
- **Tumori stromali gastrointestinali (GIST) extragastrici:** descritti casi eccezionali di GIST nel mediastino, trattati con chirurgia e, nelle forme maligne, con inibitori delle tirosin-chinasi (imatinib).
- **Tumori endocrini mediastinici:** eccezionali in età pediatrica, possono originare da tessuto tiroideo ectopico o paratiroideo.

Considerazioni cliniche

Per i tumori timici e le altre forme rare, la diagnosi differenziale è complessa e spesso basata su imaging avanzato e istologia. La gestione terapeutica deve essere personalizzata e discussa in sede multidisciplinare, con riferimento a casistiche limitate e linee guida derivate dall'esperienza dell'adulto.

ASPETTI ANESTESIOLOGICI E CHIRURGICI

La presenza di una massa mediastinica nei bambini rappresenta una delle condizioni a più alto rischio in anestesia pediatrica. A differenza degli adulti, nei piccoli pazienti la conformazione anatomica delle vie aeree e la minor riserva funzionale rendono la probabilità di ostruzione acuta molto elevata. Per questo motivo la pianificazione anestesiologica e chirurgica deve essere sempre multidisciplinare e condotta in centri ad alta specializzazione (De Pasquale et al.).

Rischi principali

- **Collasso delle vie aeree:** durante l'induzione anestesiologica la perdita del tono muscolare può determinare la chiusura completa delle vie aeree già compresse dalla massa.
- **Instabilità emodinamica:** masse voluminose possono comprimere cuore e grossi vasi, causando riduzione della gittata cardiaca o collasso circolatorio.
- **Sindrome della vena cava superiore (SVCS):** ostacola il ritorno venoso con grave compromissione emodinamica durante manovre anestesiologiche.

Valutazione pre-operatoria

Ogni paziente deve essere valutato con:

- Imaging dettagliato (TC o RM) per definire grado di compressione di vie aeree e grossi vasi.
- Esami funzionali (spirometria, saturimetria notturna) nei casi selezionati.
- Stratificazione del rischio anestesilogico (basso, intermedio, alto) basata su sintomi clinici e reperti radiologici.

Strategie anestesilogiche

- Evitare l'anestesia generale quando non strettamente necessaria.
- Mantenere la **ventilazione spontanea** fino a quando le vie aeree non siano stabilmente garantite.
- Utilizzare approcci sedativi leggeri per procedure diagnostiche (biopsia).
- Disporre di team di emergenza pronto all'avvio di **ECMO o bypass cardiopolmonare** nei casi ad alto rischio.

Approccio chirurgico

La chirurgia mediastinica pediatrica varia in base all'istotipo e alla localizzazione (De Pasquale et al.):

- **Sternotomia:** approccio classico per masse voluminose anteriori.
- **Toracotomia laterale:** indicata per lesioni posteriori o paravertebrali.
- **Chirurgia mini-invasiva (toracosopia, VATS, robotica):** sempre più diffusa nei tumori localizzati e benigni (teratomi, ganglioneuromi), con vantaggi in termini di dolore post-operatorio e ripresa funzionale.

Principi di sicurezza

- Interventi programmati solo in centri con disponibilità di terapia intensiva pediatrica.
- Presenza costante di anestesisti pediatrici esperti e cardiocirurgo in standby nei casi ad alto rischio.
- Discussione multidisciplinare preliminare obbligatoria (chirurgo, anestesista, oncologo, radiologo).

COMPLICANZE E URGENZE

Le masse mediastiniche pediatriche possono determinare condizioni cliniche ad alta gravità, talvolta vere emergenze vitali. La gestione sicura richiede rapidità diagnostica e presenza di un team multidisciplinare esperto, con anestesista pediatrico e disponibilità di terapia intensiva.

Sindrome della vena cava superiore (SVCS)

È una delle complicanze più temute. Deriva dalla compressione della vena cava superiore con ostacolato ritorno venoso.

- **Segni clinici:** edema cervico-facciale, distensione delle giugulari, cianosi, cefalea,

irritabilità, vertigini.

- **Rischi:** edema cerebrale, compromissione respiratoria acuta.
- **Gestione:** posizione semiseduta, ossigenoterapia, accessi venosi periferici (evitare cateterizzazione centrale), monitoraggio intensivo. Una volta stabilizzata la diagnosi, il trattamento specifico varia con l'istotipo. In condizioni d'urgenza, qualora l'accertamento biptico risulti troppo pericoloso, può essere indicato iniziare una chemioterapia d'urgenza a scopo citoriduttivo anche in assenza di una diagnosi sulla base del quadro clinico, radiologico e dei marcatori tumorali sierologici, rimandando le procedure diagnostiche invasive ad una fase di maggiore stabilità clinica. L'uso dei corticosteroidi deve essere limitato alle condizioni di imminente pericolo di vita o solo dopo aver eseguito una biopsia, per il rischio di sindrome da lisi tumorale e poiché ostacolano la diagnostica successiva (chemioterapia d'urgenza nei linfomi, corticosteroidi solo dopo biopsia o in casi di imminente pericolo di vita).

Compressione delle vie aeree

La compressione tracheo-bronchiale da massa anteriore o posteriore è frequente e può peggiorare rapidamente in corso di anestesia.

- **Segni clinici:** dispnea, stridore, ortopnea, tosse secca, episodi sincopali.
- **Gestione:** evitare anestesia generale non indispensabile, mantenere ventilazione spontanea, pianificare procedure diagnostiche in sala operatoria con preparazione a intubazione difficile e ECMO di emergenza.
- **Terapia oncologica:** In condizioni d'urgenza, qualora l'accertamento biptico risulti troppo pericoloso, può essere indicato iniziare una chemioterapia d'urgenza a scopo citoriduttivo anche in assenza di una diagnosi sulla base del quadro clinico, radiologico e dei marcatori tumorali sierologici, rimandando le procedure diagnostiche invasive ad una fase di maggiore stabilità clinica.

Coinvolgimento neurologico

Nei tumori neuroblastici posteriori, l'estensione foraminale ed epidurale può determinare compressione midollare.

- **Segni clinici:** dolore dorsale, deficit motorio o sensitivo, alterazioni sfinteriche.
- **Gestione:** trattamento oncologico immediato (chemioterapia, raramente steroidi), con obiettivo di decompressione precoce. La chirurgia d'urgenza è raramente indicata, data la natura infiltrativa e vascolarizzata delle masse.

Effusioni pleuriche e pericardiche

Possono complicare tumori germinali e linfomi. L'effusione pericardica, in particolare, può evolvere in tamponamento cardiaco.

- **Gestione:** drenaggio in emergenza, supporto intensivo e successivo trattamento eziologico.

Tossicità della terapia precoce

La chemioterapia somministrata in urgenza può determinare **sindrome da lisi tumorale**,

soprattutto nei linfomi di Burkitt e nei linfomi linfoblastici.

- **Profilassi:** idratazione intensiva, allopurinolo o rasburicase, monitoraggio metabolico ravvicinato.

FOLLOW-UP E COMPLICANZE TARDIVE

Con l'aumento dei tassi di sopravvivenza nei tumori mediastinici pediatrici, l'attenzione si è progressivamente spostata anche sulla qualità di vita e sugli effetti a lungo termine delle terapie. Il follow-up deve quindi avere un duplice obiettivo: individuare precocemente recidive e monitorare le sequele tardive della malattia e dei trattamenti.

Recidive

- **Linfomi:** la maggior parte delle recidive avviene entro i primi 2–3 anni dalla diagnosi. I controlli devono essere frequenti in questa finestra temporale, con valutazioni cliniche, esami di laboratorio e imaging mirato.
- **Tumori neuroblastici:** le recidive possono essere tardive, talvolta oltre i 5 anni, soprattutto nelle forme ad alto rischio. È necessaria una sorveglianza prolungata.
- **Tumori germinali:** i marker sierici (AFP, β -hCG) restano strumenti di grande utilità anche nel follow-up.

Tossicità cardiopolmonari

- **Cardiotossicità:** legata a farmaci antraciclinici e alla radioterapia mediastinica, con rischio di disfunzione ventricolare, valvulopatie e coronaropatie precoci.
- **Pneumopatie:** fibrosi polmonare da bleomicina o da radioterapia toracica. Richiedono monitoraggio con prove di funzionalità respiratoria e imaging periodico.

Endocrinopatie

- **Ipotiroidismo:** frequente nei pazienti sottoposti a radioterapia cervicale/mediastinica.
- **Disfunzioni gonadiche:** possibili nei pazienti trattati con alti dosaggi di chemioterapici alchilanti o sottoposti a trapianto.

Secondi tumori

Rappresentano una complicanza temuta, correlata soprattutto alla radioterapia. Tra i più frequenti: carcinomi tiroidei, sarcomi post-attinici, leucemie mieloidi secondarie.

Sorveglianza clinica

Le raccomandazioni internazionali (SIOP, COG, AIEOP) prevedono:

- Visita clinica ed esami ematochimici periodici.
- Imaging mirato solo se clinicamente indicato (per evitare radiazioni cumulative, soprattutto nei linfomi).
- Follow-up cardiologico (ecocardiogramma ogni 1–2 anni nei pazienti a rischio).
- Monitoraggio endocrinologico con particolare attenzione a tiroide e funzione gonadica.

- Supporto psicologico e reinserimento sociale/scolastico, parte integrante del percorso di cura.

PROGNOSI E OUTCOME

La prognosi dei tumori mediastinici pediatrici varia notevolmente in base all'istotipo, allo stadio di malattia e alla risposta alla terapia. Negli ultimi vent'anni, grazie all'introduzione di protocolli internazionali standardizzati, alla migliore gestione perioperatoria e all'uso di terapie innovative, i tassi di sopravvivenza sono significativamente migliorati.

Linfomi

- **Linfoma di Hodgkin:** la sopravvivenza globale a 5 anni supera il **90%** nei protocolli pediatrici moderni. Le recidive sono rare e spesso curabili con strategie di seconda linea, comprese le nuove immunoterapie. La sfida attuale è la riduzione degli effetti tardivi senza compromettere le probabilità di guarigione.
- **Linfoma linfoblastico T:** grazie ai protocolli intensivi ispirati a quelli della leucemia linfoblastica acuta, la sopravvivenza a lungo termine ha raggiunto l'**80–85%**. Le complicanze iniziali restano il principale ostacolo.
- **PMBCL:** rara in età pediatrica, ma le serie recenti riportano sopravvivenze intorno all'**80%** con l'integrazione del rituximab.
- **Linfoma di Burkitt:** sopravvivenza a 5 anni **>85%** nei centri specializzati, grazie a chemioterapia intensiva e supporto metabolico.

Tumori neuroblastici

- **Neuroblastoma mediastinico:** ha prognosi migliore rispetto alle localizzazioni addominali. Nei casi a basso rischio la sopravvivenza supera il **95%**, mentre nelle forme ad alto rischio la sopravvivenza a 5 anni si attesta intorno al **40–50%** nonostante terapie multimodali.
- **Ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma:** se completamente resecati, la prognosi è eccellente, con guarigione definitiva nella quasi totalità dei casi.

Tumori a cellule germinali

- **Teratomi maturi:** sopravvivenza prossima al **100%** dopo resezione completa.
- **Teratomi immaturi:** prognosi generalmente favorevole, se trattati con chirurgia radicale; peggiora in presenza di elementi maligni associati.
- **Seminomi:** sopravvivenza superiore al **90%** con chemio- e radioterapia.
- **Tumori non-seminomatosi:** più complessi, con sopravvivenze intorno al **70–80%**, strettamente legate alla risposta alla chemioterapia e alla possibilità di resezione radicale.

Tumori timici e sarcomi rari

La prognosi è più sfavorevole a causa della rarità e della mancanza di protocolli dedicati. I timomi pediatrici hanno comunque outcome migliori se completamente resecati,

mentre i carcinomi timici e i sarcomi mediastinici restano entità a prognosi sfidante.

Fattori prognostici comuni

- **Biologia tumorale:** alterazioni molecolari come amplificazione di MYCN nei neuroblastomi o assetto genetico nei linfomi influenzano fortemente la prognosi.
- **Età e stadio:** i pazienti più piccoli e con malattia localizzata hanno outcome migliori.
- **Risposta precoce alla terapia:** nei linfomi, la PET precoce è oggi un fattore determinante nella modulazione terapeutica e nella previsione della sopravvivenza.
- **Resezione chirurgica completa:** resta un obiettivo centrale laddove tecnicamente possibile e sicuro.

PROSPETTIVE FUTURE

Negli ultimi anni la ricerca in oncologia pediatrica ha spostato l'attenzione non solo sul miglioramento della sopravvivenza, ma anche sulla riduzione delle tossicità e sulla qualità di vita a lungo termine. Le prospettive per i tumori mediastinici pediatrici vanno nella direzione di un approccio sempre più personalizzato e meno invasivo (McCabe et al.).

Innovazioni terapeutiche

- **Terapie a bersaglio molecolare:** inibitori ALK e MEK nei neuroblastomi con alterazioni specifiche; inibitori JAK2 e PD-L1 nei linfomi.
- **Immunoterapia:** CAR-T cells nei linfomi refrattari e anticorpi monoclonali anti-GD2 nei neuroblastomi ad alto rischio.
- **Farmaci “intelligenti”:** inibitori delle tirosin-chinasi nei tumori stromali rari, anticorpi coniugati nei linfomi di Hodgkin recidivati.

Innovazioni diagnostiche

- **Biopsia liquida:** analisi del DNA tumorale circolante per diagnosi, monitoraggio della risposta e rilevazione precoce di recidiva.
- **Radiomica e intelligenza artificiale:** sistemi di analisi avanzata delle immagini per caratterizzare le masse mediastiniche in modo più accurato e non invasivo.
- **PET avanzate** con nuovi traccianti, in grado di distinguere tra tessuto vitale e fibrosi residua.

Innovazioni chirurgiche

- Diffusione di approcci **mini-invasivi** (toracosopia e chirurgia robotica) per resezione di teratomi, ganglioneuromi e residui post-chemioterapia, con riduzione di dolore post-operatorio e degenza.
- Uso crescente di **fluorescenza intraoperatoria (ICG)** per identificare margini e strutture vitali.

Collaborazioni internazionali

I progetti multicentrici (AIEOP, SIOP, COG, EuroNet) rappresentano lo strumento principale per arruolare numeri sufficienti di pazienti e generare evidenze robuste anche

per tumori rari. L'obiettivo comune è armonizzare protocolli, ridurre eterogeneità e sviluppare strategie condivise per minimizzare tossicità a lungo termine.

CONCLUSIONI

I tumori mediastinici pediatrici rappresentano una sfida diagnostico-terapeutica complessa, per la loro eterogeneità istopatologica e per i rischi legati alla localizzazione in una sede anatomica critica.

Le principali categorie – linfomi, tumori **neuroblastici**, tumori a cellule germinali, tumori timici e forme rare – hanno prognosi diverse ma condividono la necessità di un **approccio multidisciplinare**. Radiologi, oncologi, chirurghi, anestesisti, anatomopatologi e intensivisti devono collaborare sin dall'inizio per garantire sicurezza e appropriatezza diagnostica e terapeutica.

Oggi le sopravvivenze globali sono elevate per la maggior parte degli istotipi, con percentuali superiori all'80–90% nei linfomi e nei teratomi maturi. Tuttavia restano sfide aperte nei neuroblastomi ad alto rischio, nei tumori germinali non-seminomatosi e nelle forme rare.

Le direzioni future puntano a:

- integrare terapie mirate e immunoterapie,
- ridurre la tossicità a lungo termine,
- sviluppare strumenti diagnostici meno invasivi e più precisi,
- garantire un follow-up che non sia solo oncologico ma anche globale, includendo aspetti psicologici, sociali ed educativi.

In conclusione, i tumori mediastinici in età pediatrica richiedono un impegno coordinato a livello nazionale e internazionale, con l'obiettivo non solo di guarire i pazienti, ma di assicurare loro una vita lunga e di qualità, libera dalle sequele della malattia e dei trattamenti.

Bibliografia

1. Barr, R. D., et al. "Cancer in Adolescents and Young Adults: A Narrative Review of the Current Status and a View of the Future." *JAMA Pediatr* 170.5 (2016): 495-501.
2. De Ioris, Maria Antonietta, et al. "Local Control in Metastatic Neuroblastoma in Children over 1 Year of Age." *Bmc Cancer* 15 (2015).
3. De Pasquale, M. D., et al. "Mediastinal Germ Cell Tumors in Pediatric Patients: A Report from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology." *Pediatr Blood Cancer* 63.5 (2016): 808-12.
4. Jezierska, M, A Gawrychowska, and J Stefanowicz. "Diagnostic, Prognostic and Predictive Markers in Pediatric Germ Cell Tumors-Past, Present and Future." *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 12.2 (2022).
5. Karalexi, M. A., et al. "Mortality and Survival Patterns of Childhood Lymphomas: Geographic and Age-Specific Patterns in Southern-Eastern European and Seer/Us Registration Data." *Hematol Oncol* (2016).
6. Marie, E, et al. "Non-Hodgkin Lymphoma Imaging Spectrum in Children, Adolescents, and Young Adults." *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 42.4 (2022).
7. McCabe, Martin G., et al. "Precision Medicine for Childhood Cancer: Current Limitations and Future Perspectives." (2024).
8. Milgrom, SA, et al. "Prognostic Value of Baseline Metabolic Tumor Volume in Children and Adolescents with Intermediate-Risk Hodgkin Lymphoma Treated with Chemo-Radiation Therapy: Fdg-Pet Parameter Analysis in a Subgroup from Cog Ahod0031." *Pediatric blood & cancer* 68.9 (2021).
9. Terenziani, M., et al. "Pediatric Testicular Germ Cell Tumors: The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica Study." *Pediatric Blood & Cancer* 64 (2017): S130-S31.
10. Zschabitz, S., et al. "Survival Outcomes of Patients with Germ Cell Tumors Treated with High-Dose Chemotherapy for Refractory or Relapsing Disease." *Oncotarget* 9.32 (2018): 22537-45.

CAPITOLO 12

Timoma e Carcinoma Timico in età Pediatrica

Timoma e Carcinoma Timico in età Pediatrica (<i>Enrico Melis, Sara Ricciardi, Francesco Ferrante, Giuseppe Cardillo</i>)	195
Anatomia	195
Fisiopatologia	196
Patologie del Timo	197
Epidemiologia	200
Diagnosi	201
Stadiazione	201
Trattamento dei Tumori del Timo	203
Tecniche Chirurgiche	204
Bibliografia	207

TIMOMA E CARCINOMA TIMICO IN ETÀ PEDIATRICA

Enrico Melis, Sara Ricciardi, Francesco Ferrante, Giuseppe Cardillo

U.O.C. Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma

ANATOMIA

Il timo è un organo linfoide primario deputato alla maturazione dei linfociti T sin dalle fasi prenatali dello sviluppo. Dal punto di vista macroscopico è costituito da due lobi principali, rivestiti da una capsula connettivale che emette setti interni, i quali suddividono ulteriormente il parenchima in lobuli. All'interno dei setti decorrono vasi sanguigni e nervi. Sebbene classicamente si descrivano due lobi principali, in alcuni casi possono essere presenti tre o più lobi indipendenti.

Macroscopicamente il timo presenta una forma a "H" ed è localizzato nel mediastino anteriore, estendendosi parzialmente nella regione inferiore del collo. Superiormente può entrare in rapporto con il margine inferiore della tiroide, alla quale è connesso tramite il legamento tireotimico. I poli inferiori dei lobi timici si estendono fino alla base del pericardio, mentre i poli superiori formano i cosiddetti corni timici.

Il timo è contenuto nella loggia timica, delimitata posteriormente dal pericardio (al quale è in parte aderente) e più cranialmente dall'aorta ascendente, dalla vena cava superiore e dalla trachea a livello cervicale. Anteriormente è delimitata dalla fascia endotoracica, che riveste le inserzioni dei muscoli sternotiroidei e trasversi del torace, mentre lateralmente è in rapporto con le pleure mediastiniche.

A partire dalla nascita, il timo va incontro a un progressivo processo di involuzione che, attraverso la sostituzione del parenchima timico con tessuto adiposo in senso cortico-midollare (dall'esterno verso l'interno), porta alla formazione, in età adulta, del corpo adiposo retrosternale (1). Nel neonato la ghiandola presenta un peso medio di circa 15 g, che aumenta fino a 30–40 g in età puberale. Successivamente, il processo di involuzione prosegue nell'età adulta con una riduzione media del peso dell'1–3% per anno, fino a stabilizzarsi intorno ai 20–30 g.

Focolai di tessuto timico accessorio o ectopico possono essere identificati al di fuori della capsula propria dell'organo, tra la regione cervicale e il diaframma. Tali isole ectopiche, riscontrabili nel 42–72% dei casi a seconda delle casistiche, si localizzano più frequentemente nel tessuto adiposo del mediastino anteriore, retrocarenale, nell'angolo cardiorenale e nella regione cervicale (fino al 30% dei pazienti). Tessuto timico non incapsulato può inoltre trovarsi adiacente ai nervi frenici, posteriormente alla vena anonima sinistra, nella finestra aorto-polmonare o nello spazio interaortocavale.

Questa distribuzione anatomica spiega la necessità, in corso di timectomia radicale, di rimuovere tutto il tessuto adiposo mediastinico compreso tra il diaframma e lo stretto toracico superiore, estendendosi lateralmente fino ai nervi frenici.

La vascolarizzazione arteriosa del timo è garantita principalmente da rami delle arterie mammarie interne, nonché da contributi delle arterie tiroidee inferiori e delle arterie

pericardiofreniche. Il drenaggio venoso è assicurato da un asse venoso centrale posto posteriormente alla ghiandola, che confluisce generalmente nella vena anonima sinistra attraverso le vene di Keynes o, più raramente, direttamente nella vena cava superiore. Il drenaggio linfatico, costituito da soli vasi efferenti, si dirige verso i linfonodi del mediastino anteriore, ilari e mammari interni (2).

FISIOPATOLOGIA

Il timo è costituito da una porzione corticale (esterna) e una midollare (interna). I precursori dei linfociti T, denominati *timociti*, derivano dal midollo osseo e raggiungono il timo attraverso i vasi sanguigni situati nella giunzione cortico-midollare.

La zona corticale rappresenta la porzione più densamente popolata dell'organo, in cui i timociti immaturi interagiscono strettamente con le cellule epiteliali timiche corticali, responsabili delle prime fasi di maturazione linfocitaria. In questa fase, i precursori T sono doppiamente negativi ($CD4^-/CD8^-$), poiché non esprimono ancora i marcatori di superficie tipici dei linfociti T maturi. All'interno della corticale, tali cellule iniziano a esprimere il pre-T-cell receptor (pre-TCR), costituito da una catena β e da una catena α surrogata, acquisendo successivamente entrambi i recettori $CD4$ e $CD8$ e divenendo così *timociti doppiamente positivi* ($CD4^+/CD8^+$).

Durante questa fase, i geni che codificano per il recettore del linfocita T (*T-cell receptor*, TCR) subiscono riarrangiamenti somatici, dando origine a un TCR funzionale in grado di riconoscere un singolo antigene, inclusi potenzialmente antigeni self.

Nella corticale, i timociti doppiamente positivi vengono sottoposti al processo di *selezione positiva* attraverso l'interazione con le cellule epiteliali timiche, che espongono i complessi maggiori di istocompatibilità (MHC) di classe I e II. I timociti incapaci di riconoscere l'MHC vanno incontro ad apoptosi, mentre quelli che interagiscono correttamente vengono indirizzati alla linea helper ($CD4^+$) o citotossica ($CD8^+$), in base al riconoscimento dell'MHC di classe II o I, rispettivamente.

I linfociti così differenziati migrano nella zona midollare come *timociti singolarmente positivi* ($CD4^+$ o $CD8^+$). In questa regione, le cellule epiteliali timiche presentano dimensioni maggiori e sono più facilmente riconoscibili. Sono inoltre presenti numerose cellule dendritiche, che agiscono come *antigen-presenting cells* (APC), e partecipano al processo di *selezione negativa*, eliminando i timociti che riconoscono antigeni self con elevata affinità. Questo meccanismo di tolleranza centrale è essenziale per prevenire la comparsa di patologie autoimmuni, che possono insorgere in caso di difetti nella selezione negativa.

All'interno della midollare si osservano anche i *corpuscoli di Hassall*, strutture spiraliformi considerate lo stadio terminale di differenziazione delle cellule epiteliali timiche. I linfociti T maturi, dopo aver completato il processo di *timopoiesi*, abbandonano il timo attraverso le venule ad alto endotelio (*high endothelial venules*, HEV), entrando nel circolo sanguigno periferico (3).

PATOLOGIE DEL TIMO

Iperplasia timica

L'iperplasia timica è definita come un aumento del volume della ghiandola timica e può presentarsi in due forme principali: iperplasia linfoide (o follicolare) e iperplasia timica vera.

- Iperplasia linfoide (o follicolare):
È caratterizzata, dal punto di vista istologico, dalla presenza di follicoli linfoidi con centri germinativi attivati. In questo caso, il volume complessivo della ghiandola può risultare normale o solo lievemente aumentato. Tale condizione è frequentemente associata a patologie autoimmuni, in particolare alla miastenia gravis: oltre il 60% dei pazienti miastenici senza timoma presenta infatti questa forma di iperplasia.
- Iperplasia timica vera:
Consiste in un aumento volumetrico del timo con conservazione della normale architettura lobulare e assenza di follicoli linfoidi. Si distinguono due sottotipi principali:
 1. Iperplasia timica idiopatica, di eziologia sconosciuta, che si manifesta prevalentemente nei primi 15 anni di vita, con una maggiore incidenza nel sesso maschile. La timectomia è indicata solo nei rari casi di *iperplasia massiva* che causano sintomi compressivi.
 2. Iperplasia timica “rebound”, che rappresenta una risposta iperplastica reattiva in seguito a chemioterapia, stress organico (ad esempio ustioni estese o interventi chirurgici) o in associazione con malattie autoimmuni come la sclerosi sistemica o la malattia di Graves. Generalmente non richiede trattamento chirurgico (2).

Dal punto di vista diagnostico, tutte le principali indagini di imaging (radiografia del torace, TC toracica) sono in grado di evidenziare un ingrandimento della loggia timica. Tuttavia, la risonanza magnetica (RM) riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale tra *timoma* e *iperplasia timica*, grazie alla sua capacità di analizzare in modo accurato la composizione del tessuto adiposo e la morfologia della ghiandola.

Timoma

I timomi sono neoplasie epiteliali del timo a lenta crescita, caratterizzate da un comportamento biologico generalmente indolente ma con potenziale infiltrativo locale. Secondo la quinta edizione della classificazione WHO (2021), i tumori epiteliali del timo si suddividono in tre principali categorie: timoma, carcinoma timico e tumore neuroendocrino del timo (4) (Tabella 1).

All'interno dei timomi si distinguono cinque sottotipi istologici: A, AB, B1, B2 e B3.

Il carcinoma timico, precedentemente incluso come *timoma tipo C* (nella classificazione WHO fino al 2004) (5), è oggi considerato un'entità autonoma, in virtù delle sue caratteristiche genomiche, morfologiche e molecolari distinte (6). Presenta infatti atipie citologiche marcate, maggiore potenziale invasivo e profili mutazionali differenti rispetto al timoma classico.

Dal punto di vista clinico e biologico, i timomi presentano crescita lenta e basso potere metastatizzante, sebbene possano mostrare infiltrazione diretta delle strutture mediastiniche adiacenti, quali pericardio, pleura o grossi vasi (7).

Caratteristiche istologiche e cliniche

- Timoma tipo A
Detto anche *timoma midollare*, presenta cellule epiteliali fusate od ovali, con nuclei uniformi, cromatina fine e assenza di atipie o mitosi evidenti. È privo di infiltrato linfocitario significativo.
Dal punto di vista clinico, i pazienti sono spesso asintomatici, e la diagnosi è frequentemente incidentale in corso di esami radiologici eseguiti per altre ragioni. Nei casi più voluminosi, i sintomi derivano dalla compressione delle strutture mediastiniche: dispnea, tosse, dolore toracico, sindrome della vena cava superiore (con edema a mantellina e circoli collaterali toracici). Possono inoltre manifestarsi sindromi paraneoplastiche, tra cui la miastenia gravis, più comune nei sottotipi B ma talvolta associata anche ai timomi A.
- Timoma tipo AB
Rappresenta una forma mista, con aree simili al tipo A alternate a regioni più ricche in linfociti. Il comportamento biologico è generalmente benigno, sebbene la prognosi possa variare in base alla componente epiteliale predominante.
- Timomi di tipo B (B1, B2, B3)
Denominati anche *timomi corticali*, mostrano una progressiva predominanza di cellule epiteliali rispetto ai linfociti man mano che si procede dal tipo B1 al B3.
 - o B1: architettura simile al timo normale, con prevalenza di linfociti T immaturi e poche cellule epiteliali.
 - o B2: popolazione mista, con cellule epiteliali più numerose e dotate di nuclei vescicolari e nucleoli prominenti.
 - o B3: dominanza epiteliale, cellule poligonali coese con lieve atipia nucleare e scarsa componente linfocitaria; rappresenta il sottotipo con maggiore aggressività locale e prognosi più sfavorevole.

Localizzazione e diffusione

La sede più frequente dei timomi è il mediastino anteriore, in corrispondenza della loggia timica, situata tra la faccia posteriore dello sterno e il pericardio. In alcuni casi, tuttavia, si riscontrano localizzazioni ectopiche o atipiche, quali il mediastino medio, la regione cervicale o la pleura.

Tabella 1. Adattato da “WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021 (WHO Classification of Tumours Series, 5th ed.; vol. 5, page 7, Copyright; 2021)”

Classificazione WHO 2021 dei tumori timici epiteliali	
Timomi	Timoma NOS, Timoma A, Timoma AB, Timoma B1, Timoma B2, Timoma B3, Timoma micronodulare con stroma linfoide, Timoma metaplastico, Lipofibroadenoma
Carcinomi squamosi	Carcinoma squamoso NOS, carcinoma basaloide, Carcinoma linfocitiale
Adenocarcinomi	Adenocarcinoma NOS, Adenocarcinoma papillare a basso grado, Carcinoma timico con caratteristiche simil adenoido-cistico, Adenocarcinoma tipo enterico,
Carcinomi adenosquamosi	/
NUT carcinoma	/
Carcinoma salivary gland-like	Carcinoma mucoepidermoide, Carcinoma a cellule chiare, Carcinoma sarcomatoide, Carcinosarcoma
Carcinoma indifferenziato	/
Carcinoma timico NOS	/
Tumori neuroendocrini	Carcinoide NOS/ tumore neuroendocrino NOS, Carcinoide tipico/ tumore neuroendocrino grado 1, Carcinoide atipico/ tumore neuroendocrino grado 2
Carcinomi neuroendocrini	Carcinoma a piccole cellule, Carcinoma a piccole cellule combinato, Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule

Carcinoma timico

I carcinomi timici rappresentano la forma maligna e più aggressiva dei tumori epiteliali del timo, con prognosi nettamente peggiore rispetto ai timomi, in ragione della loro spiccata tendenza alla metastatizzazione e della marcata invasività locale.

Radiologicamente, si presentano come masse voluminose, a densità eterogenea, con aree di necrosi, calcificazioni e frequente invasione delle strutture mediastiniche adiacenti (8). Alla risonanza magnetica mostrano un segnale lievemente iperintenso rispetto al muscolo nelle sequenze T1-pesate e iperintensità marcata in T2 (9).

Il sottotipo istologico più comune è il carcinoma squamoso timico, che può insorgere *de novo* oppure come area di dedifferenziazione all'interno di un timoma preesistente. Altri sottotipi rari includono il carcinoma mucoepidermoide, carcinoma a cellule chiare, carcinoma indifferenziato e carcinoma linfocitiale-simile.

EPIDEMIOLOGIA

Il timoma interessa prevalentemente adulti oltre i 40 anni, con un'incidenza stimata di 0,13 casi per 100.000 abitanti/anno. In età pediatrica, rappresenta una condizione eccezionale, costituendo circa l'1–4% delle masse mediastiniche nei bambini, senza differenze di sesso significative (5).

Secondo Liang et al., prima dei 10 anni il rapporto M:F è 6:1, mentre dopo la pubertà si inverte (M:F 0,38:1) (10).

Chand et al. (2021) hanno descritto il primo caso di timoma congenito e una casistica inferiore a 50 casi pediatrici noti in letteratura (11).

Nella review di Rossi et al. (2022), che analizza la letteratura internazionale (1985–2020), sono stati identificati 82 pazienti pediatrici con diagnosi di timoma, di età compresa tra 0,9 e 17 anni, rappresentando la più ampia serie mondiale pubblicata (12).

Il carcinoma timico costituisce circa 5,6% delle masse del mediastino anteriore, con un'incidenza compresa tra 0,07 e 0,38 casi per 100.000 abitanti/anno. È istologicamente e biologicamente distinto dal timoma.

Il gruppo EXPeRT (European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors) ha riportato 20 casi pediatrici tra il 2000 e il 2012 (14 maschi, 6 femmine; età 4,5–19 anni) (13).

Miastenia gravis e altre patologie autoimmuni associate

La miastenia gravis (MG) è la patologia autoimmune più frequentemente associata ai timomi. È causata da autoanticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) diretti contro la membrana postsinaptica delle cellule muscolari striate, determinando una ridotta trasmissione neuromuscolare (14).

Altri autoanticorpi, meno frequenti, sono gli anti-MuSK (muscle-specific kinase); esistono inoltre forme sieronegative, anche in età pediatrica.

I sintomi principali sono faticabilità muscolare, ptosi palpebrale, diplopia, disfagia e debolezza muscolare generalizzata, con possibile coinvolgimento orofaringeo.

La diagnosi si basa su criteri clinici e su test elettrofisiologici (stimolazione ripetuta, decremento del potenziale d'azione).

La miastenia gravis giovanile (prevalenza 4/100.000) può essere:

- prepuberale, più spesso sieronegativa e a decorso oculare limitato (talvolta con remissione spontanea);
- postpuberale, più simile alla forma dell'adulto.

Nei bambini, circa il 13% dei timomi risultano associati a miastenia gravis, rispetto al 35–40% negli adulti (12).

Altre patologie autoimmuni associate includono aplasia eritroide pura e ipogammaglobulinemia.

I timomi di tipo B sono quelli più frequentemente associati a MG; in tali casi, la timectomia radicale rappresenta il trattamento di prima scelta.

Nel carcinoma timico, l'associazione con MG è rara e attribuita alla presenza di focolai differenziati di timoma (A o B) residui (4).

DIAGNOSI

La diagnosi dei tumori timici è principalmente radiologica, poiché la maggioranza dei pazienti è asintomatica alla scoperta. La sintomatologia (dolore toracico, dispnea, sindrome mediastinica) è presente in circa un terzo dei casi (16).

- Radiografia del torace: evidenzia uno slargamento mediastinico anteriore.
- TC con mezzo di contrasto: fondamentale per definire estensione, rapporti anatomici e presenza di metastasi.
- Risonanza magnetica: utile per lo studio dei piani di clivaggio e per distinguere tessuto adiposo da tessuto timico residuo. Tuttavia, nei pazienti pediatrici (<16 anni), la minore componente adiposa ne riduce l'accuratezza nel distinguere iperplasia da timoma.
- Ecografia toracica: utile nel bambino, grazie alla parziale trasparenza costale. Una massa a contorni regolari è suggestiva di timoma tipo A, la presenza di calcificazioni di timoma tipo B, mentre margini irregolari, aspetto infiltrante e linfadenopatie orientano per carcinoma timico.
- PET con 18F-FDG: consente la valutazione metabolica e la ricerca di metastasi; il valore di captazione (SUVmax) aumenta progressivamente da timoma A → carcinoma timico (Yanagawa & Tomiyama, 2011; Demura et al., 2003) (5).
- Biopsia timica: indicata nei casi con sospetto di carcinoma timico o per diagnosi differenziale con linfomi o tumori a cellule germinali.

Le principali diagnosi differenziali includono:

- iperplasia timica vera,
- linfomi di Hodgkin e non Hodgkin,
- tumori a cellule germinali,
- lipomi e carcinoidi.

STADIAZIONE

Per diversi decenni, la classificazione di Masaoka (1981), successivamente modificata in Masaoka–Koga (1994), ha rappresentato il sistema di stadiazione più utilizzato per i tumori timici.

Queste classificazioni, definite non-TNM, si concentrano prevalentemente sul grado di invasività locale, piuttosto che sulla diffusione linfonodale o metastatica — in linea con il comportamento biologico dei timomi, che solo nel 2% dei casi danno metastasi a distanza, a differenza dei carcinomi timici, che mostrano una frequenza di metastasi linfonodali nel 25% e ematogene nel 12%.

Classificazione di Masaoka–Koga (17)

- **Stadio I:** tumore macroscopicamente incapsulato senza invasione capsulare
- **Stadio IIa:** invasione microscopica della capsula
- **Stadio IIb:** invasione macroscopica del timo o del tessuto adiposo mediastinico senza infiltrazione del pericardio o della pleura mediastinica
- **Stadio III:** invasione macroscopica degli organi adiacenti (grossi vasi, polmone,

pericardio)

- **Stadio IVa:** metastasi pleuriche o pericardiche
- **Stadio IVb:** metastasi linfonodali e/o ematogene

Classificazione TNM (IX edizione, UICC/AJCC)

- **T1a:** tumore ≤ 5 cm limitato al timo, che può invadere il grasso mediastinico o la pleura mediastinica
- **T1b:** tumore > 5 cm con le stesse caratteristiche
- **T2:** invasione del pericardio, del polmone o del nervo frenico
- **T3:** invasione diretta delle vene anonime, della vena cava superiore, dei vasi ilari extrapericardici o della parete toracica
- **T4:** invasione dell'aorta, dei tronchi sovraortici, dei vasi ilari intrapericardici, dell'esofago o della trachea
- **N1:** metastasi linfonodali peritimiche o cervicali superficiali
- **N2:** metastasi linfonodali mediastiniche profonde o cervicali profonde
- **M1a:** noduli pleurici o pericardici
- **M1b:** metastasi polmonari o a distanza

Attualmente, la classificazione TNM è quella raccomandata per la refertazione istopatologica delle neoplasie timiche, spesso utilizzata in associazione alla Masaoka-Koga per finalità prognostiche e comparabilità dei dati clinici.

Tabella 2. Confronto tra la stadiazione di Masaoka-Koga e la classificazione TNM (9ª edizione)

STADIO	DESCRIZIONE	
	Masaoka -Koga	TNM 9 th edizione
I	Tumore completamente incapsulato, sia macroscopicamente che microscopicamente	T1 incapsulato o non, con o senza invasione del grasso mediastinico o alla pleura mediastinica T1a ≤5cm T1b >5cm N0: nessun coinvolgimento linfonodale M0: nessun coinvolgimento metastatico della pleura, pericardio o a distanza
IIA	Invasione microscopica attraverso la capsula	T2: invasione del polmone, nervo frenico o del pericardio. N0M0
IIB	Invasione macroscopica del tessuto adiposo timico o circostante, o aderenza macroscopica a pleura/pericardio senza invasione	T3: invasione del Tronco brachiocefalico, della vena cava superiore, della parete toracica, dell'ilo (extrapericardico) o dei vasi polmonari. N0M0
III	Invasione macroscopica degli organi circostanti (e.g. pericardio, grandi vasi, o polmone)	T4: invasione dell'aorta, dell'arteria polmonare principale, miocardio, trachea o dell'esofago. N0M0
IVA	Disseminazione pleurica o pericardica	Ogni T, N1 M0 o ogni T, N0/1 M1a N1: Coinvolgimento dei linfonodi del comparto anteriore (peri-timici). M1a : noduli pleurici o pericardici
IVB	Metastasi linfatiche o ematogene	Ogni T, N2 M0-1a o ogni T, ogni N, M1b. N2: coinvolgimento dei linfonodi del comparto profondo o dei linfonodi cervicali. M1b: metastasi a distanza o polmonari intraparenchimali

TRATTAMENTO DEI TUMORI DEL TIMO

La rarità dei timomi e dei carcinomi timici in età pediatrica comporta la mancanza di linee guida specifiche per il loro trattamento. L'approccio terapeutico si basa pertanto sull'esperienza maturata nel paziente adulto, con necessaria individualizzazione del piano di trattamento.

La chirurgia rappresenta la terapia di prima scelta per i timomi e carcinomi timici resecabili, costituendo il fattore prognostico più rilevante per la sopravvivenza a lungo termine.

L'intervento chirurgico è la timectomia totale, che consiste nell'asportazione del timo; in presenza di miastenia gravis si esegue la timectomia radicale, secondo Jaretzky, che prevede l'asportazione *en bloc* del timo, del tessuto adiposo pericardico, e del tessuto

mediastinico anteriore compreso tra i due nervi frenici, dall'apertura toracica superiore fino al diaframma.

La timectomia parziale è riservata a casi selezionati di lesioni piccole, ben capsulate e in assenza di infiltrazione.

In caso di margine chirurgico positivo (R1) è indicata la radioterapia adiuvante, mentre nei casi di malattia localmente avanzata potenzialmente resecabile si raccomanda una chemioterapia di induzione seguita da restadiazione e rivalutazione chirurgica. In caso di confermata resecabilità, l'intervento deve essere completato dalla radioterapia postoperatoria (12).

Le dosi raccomandate di radioterapia, secondo le linee guida NCCN 2018, sono:

- 60 Gy per malattia residua macroscopica (*bulky disease*),
- 54 Gy per resezioni R1,
- 45–50 Gy per resezioni complete (R0) o marginali.

In presenza di singola metastasi resecabile, la chirurgia può essere considerata nell'ambito di un trattamento multimodale e dopo valutazione multidisciplinare (13).

I principali fattori prognostici includono:

- lo stadio di malattia (sistemi Masaoka-Koga e TNM),
- la radicalità della resezione chirurgica (R0, R1, R2),
- l'invasione dei grossi vasi e il grado di differenziazione tumorale, nei carcinomi timici (18).

Nei pazienti pediatrici è raccomandato un follow-up più ravvicinato rispetto all'adulto, data la maggiore aspettativa di vita e la conseguente possibilità di recidive tardive o insorgenza di secondi tumori (19).

TECNICHE CHIRURGICHE

La scelta dell'approccio chirurgico — aperto vs mininvasivo — dipende da dimensioni e localizzazione della neoplasia, infiltrazione delle strutture adiacenti, esperienza del chirurgo e dotazione tecnologica del centro.

Indipendentemente dalla tecnica, l'obiettivo rimane una resezione oncologicamente radicale (R0), con controllo completo delle strutture mediastiniche (20).

Chirurgia a cielo aperto

La sternotomia mediana è tradizionalmente l'approccio standard per la timectomia radicale, soprattutto nei pazienti con miastenia gravis, consentendo l'asportazione completa del tessuto adiposo mediastinico anteriore.

Rimane l'accesso di prima scelta in caso di infiltrazione dei grossi vasi o necessità di ampia esposizione vascolare.

Il principale limite della sternotomia è la ridotta esposizione delle strutture ilari e del mediastino posteriore; in tali situazioni è possibile associare un approccio toracoscopico complementare.

La toracotomia "clamshell" (bilaterale anterolaterale con sternotomia trasversa al IV spazio intercostale) trova oggi impiego eccezionale ed è riservata a casi di neoplasie estese bilateralmente.

Chirurgia videoassistita (VATS)

La chirurgia videoassistita (VATS) è indicata per lesioni di piccole dimensioni, non invasive e ben delimitate.

I limiti principali riguardano la visualizzazione incompleta del mediastino anteriore e la difficoltà ad accedere al cavo pleurico controlaterale, che rendono difficile una timectomia radicale completa con approccio unilaterale.

L'approccio sottoxifoideo rappresenta un'evoluzione della VATS, consentendo l'accesso bilaterale ai cavi pleurici senza attraversare gli spazi intercostali, con minore dolore postoperatorio e ottima esposizione del mediastino anteriore. Tuttavia, questa tecnica resta meno diffusa rispetto alla VATS tradizionale con accesso transtoracico.

Entrambi gli approcci sono applicabili in età pediatrica nei centri con adeguata esperienza.

Chirurgia robot-assistita (RATS)

La chirurgia robotica (RATS) ha introdotto significativi vantaggi nella resezione delle neoplasie timiche.

L'ergonomia, la visione tridimensionale magnificata e la precisione dei movimenti consentono una dissezione accurata con il minimo trauma tissutale.

Attualmente, la RATS è considerata la tecnica di prima scelta per la timectomia radicale nei tumori del timo di piccole-medie dimensioni, con risultati oncologici sovrapponibili alla chirurgia open e migliori esiti funzionali e postoperatori.

I limiti principali restano le masse di grandi dimensioni, l'invasione vascolare o pericardica, e — nei pazienti pediatrici — le dimensioni ridotte del torace, che rendono complessa la collocazione dei trocar e la gestione dello spazio tra i bracci robotici.

L'applicazione della RATS in ambito pediatrico è tuttora in fase di validazione clinica (20).

Tabella 3. Confronto tra approcci chirurgici per la timectomia

Approccio chirurgico	Indicazioni principali	Vantaggi	Limiti	Applicabilità pediatrica
Sternotomia mediana	Masse di grandi dimensioni; infiltrazione vascolare	Esposizione ottimale del mediastino anteriore e dei grossi vasi	Maggior impatto funzionale e dolore postoperatorio	Utilizzabile in caso di necessità di resezioni estese
Toracotomia laterale / Clamshell	Coinvolgimento bilaterale del mediastino o ampia invasione polmonare	Accesso esteso; possibilità di controllo bilaterale	Alta invasività; tempi di recupero più lunghi	Impiegata solo in casi selezionati
VATS transcostale	Masse di piccole dimensioni	Minore invasività; ridotto dolore postoperatorio	Limitata libertà di movimento	Indicata negli stadi iniziali
VATS sottoxifoidea	Timectomia radicale mini-invasiva	Accesso bilaterale ai cavi pleurici; nessuna violazione intercostale; ridotto dolore postoperatorio	Tecnica meno diffusa; richiede learning curve specifica	Particolarmente utile per ridurre l'impatto chirurgico
RATS	Timectomia radicale, tumori anche in stadio localmente avanzato	Visione 3D, alta precisione dei movimenti, ergonomia, precisione nella dissezione	Limitata nelle masse molto voluminose; costi elevati	In fase di validazione; limita la libertà dei bracci robotici per le dimensioni ridotte della gabbia toracica pediatrica

Bibliografia

1. Yayon N, Kedlian VR, Boehme L, Suo C, Wachter BT, Beuschel RT, et al. A spatial human thymus cell atlas mapped to a continuous tissue axis. *Nature*. 2024;635(8039):708-18.
2. Joseph Locicero III RHF, Yolonda L. Colson, Gaetano Rocco. *Shield's General Thoracic surgery* 2019.
3. Abdul K. Abbas AHLeSP. *Immunologia cellulare e molecolare*. 8^a ed. ed 2012.
4. Marx A, Chan JKC, Chalabreysse L, Dacic S, Detterbeck F, French CA, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What Is New in Thymic Epithelial, Germ Cell, and Mesenchymal Tumors? *J Thorac Oncol*. 2022;17(2):200-13.
5. Scorsetti M, Leo F, Trama A, D'Angelillo R, Serpico D, Macerelli M, et al. Thymoma and thymic carcinomas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;99:332-50.
6. Radovich M, Pickering CR, Felau I, Ha G, Zhang H, Jo H, et al. The Integrated Genomic Landscape of Thymic Epithelial Tumors. *Cancer Cell*. 2018;33(2):244-58.e10.
7. Wright CD. Management of thymomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):109-20.
8. Suster S, Moran CA. Thymic carcinoma: spectrum of differentiation and histologic types. *Pathology*. 1998;30(2):111-22.
9. Kushihashi T, Fujisawa H, Munechika H. Magnetic resonance imaging of thymic epithelial tumors. *Crit Rev Diagn Imaging*. 1996;37(3):191-259.
10. Liang X, Lovell MA, Capocelli KE, Albano EA, Birch S, Keating AK, et al. Thymoma in children: report of 2 cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol*. 2010;13(3):202-8.
11. Chand MT, Edens J, Lin TT, Goshorn D, Pham T. Congenital thymoma. *Autops Case Rep*. 2021;11:e2021327.
12. Rossi C, Zanelli M, Sanguedolce F, Zizzo M, Palicelli A, Ricci L, et al. Pediatric Thymoma: A Review and Update of the Literature. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9).
13. Stachowicz-Stencel T, Orbach D, Brecht I, Schneider D, Bien E, Synakiewicz A, et al. Thymoma and thymic carcinoma in children and adolescents: a report from the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2444-52.
14. Kaminski HJ, Kusner LL, Cutter GR, Le Panse R, Wright CD, Perry Y, et al. Does Surgical Removal of the Thymus Have Deleterious Consequences? *Neurology*. 2024;102(12):e209482.
15. Vázquez-Roque FJ, Hernández-Oliver MO, Medrano Plana Y, Castillo Vitulloch A, Fuentes Herrera L, Rivero-Valerón D. Results of surgical treatment for juvenile myasthenia gravis. *Neurologia*. 2017;32(3):137-42.
16. Brillantino C, Rossi E, Minelli R, Bifano D, Baldari D, Pizzicato P, et al. Mediastinal thymoma: A difficult diagnosis in the pediatric age. *Radiol Case Rep*. 2021;16(9):2579-85.

17. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int.* 1994;44(5):359-67.
18. Roden AC, Ahmad U, Cardillo G, Girard N, Jain D, Marom EM, et al. Thymic Carcinomas-A Concise Multidisciplinary Update on Recent Developments From the Thymic Carcinoma Working Group of the International Thymic Malignancy Interest Group. *J Thorac Oncol.* 2022;17(5):637-50.
19. Wee CE, Molina JR. Surveillance after pediatric thymoma resection. *Mediastinum.* 2019;3:19.
20. Zhang Y, Lin D, Aramini B, Yang F, Chen X, Wang X, et al. Thymoma and Thymic Carcinoma: Surgical Resection and Multidisciplinary Treatment. *Cancers (Basel).* 2023;15(7).

CAPITOLO 13

Tumori Oculo-Orbitari

Tumori Oculo-Orbitari (<i>Luca Buzzonetti, Antonino Romanzo</i>)	211
Classificazione	211
Tumori Dermoidi Orbitari	211
Emangiomi	212
Linfangioma	212
Glioma del Nervo Ottico	213
Cisti Orbitarie/Microftalmia/Anoftalmia	215
Tumori Maligni dell'orbita e del Bulbo Oculare	217
Retinoblastoma	220
Bibliografia	225

TUMORI OCULO-ORBITARI

Luca Buzzonetti, Antonino Romanzo

U.O.C. Oculistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

CLASSIFICAZIONE

Tumori benigni:

- Dermoidi orbitari
- Emangiomi
- Malformazioni linfatiche
- Gliomi
- Cisti orbitarie-microftalmi

Tumori maligni:

- Rabbdomiosarcoma
- Retinoblastoma
- Localizzazioni secondarie di malattia tumorale

In tutti i casi l'approccio deve essere multidisciplinare e correlato da indagini strumentali.

TUMORI DERMOIDI ORBITARI

Spesso si presentano come delle cisti localizzate al canto interno (supero-nasale) o al canto esterno (supero-temporale), di consistenza duro-elastico e che posso aumentare di volume (**Figura 1**).

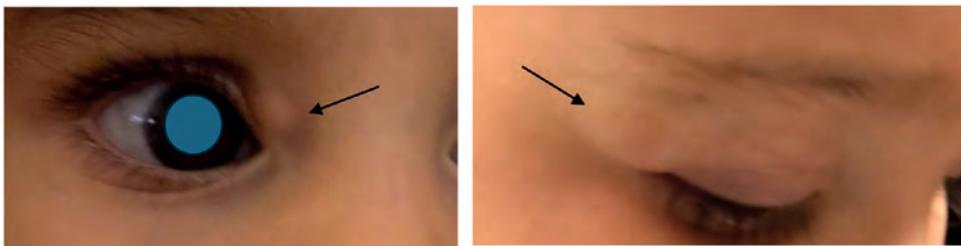
Avvolte da una capsula, sono costituite da materiale vario quale: cheratina, materiale sebaceo, follicoli piliferi e cellule infiammatorie. Spesso queste sostanze sono organizzate a costituire ciglia, ed a volte abbozzi dentari.

La diagnosi può essere fatta ecograficamente come una lesione ben definita, capsulata; in B-scan la struttura è ipo-iper ecogena, ed in A-scan riflettività è per lo più alta.

La RMN viene spesso utilizzata per la diagnosi.

L'insorgenza spesso precoce necessita di un monitoraggio ecografico per valutarne la crescita e stabilire il timing chirurgico.

Figura 1.



EMANGIOMI

Sono i tumori vascolari più frequenti dell'infanzia, ad insorgenza nelle prime settimane di vita, epidemiologicamente presente nel 4-5% dei neonati.

Questi emangiomi derivano da uno sviluppo vascolare anomalo durante l'embriogenesi, che coinvolge la proliferazione delle cellule endoteliali e il successivo rimodellamento vascolare.

Spesso localizzate sulla superficie cutanea della palpebra, generalmente hanno una risoluzione spontanea (**Figura 2**).

A volte, però, possono occupare l'orbita, localizzandosi nel cono muscolare per cui la RMN è utile per una valutazione della estensione della lesione stessa. In questo caso si possono avere limitazioni della motilità oculare e gravi danni alla funzionalità del nervo ottico.

L'approccio terapeutico è sempre multidisciplinare: Pediatra, Oftalmologo Pediatrico, Radiologo e Radiologo Interventista, Chirurgo Maxillo-facciale.

Il trattamento iniziale si basa sulla somministrazione di beta-bloccanti per via sistemica per ridurre il volume della lesione, tuttavia in casi rari, bisogna ricorrere alla chirurgia.

Fondamentali sono le valutazioni funzionali: limitazione della motilità, calo del visus, sofferenza della cornea per esposizione.

Figura 2. Angioma della palpebra inglobante il cono muscolare determinando una limitazione della motilità ed atrofia del nervo ottico per compressione



LINFANGIOMA

I linfangiomi sono malformazioni multicistiche congenite, che aumentano di volume con l'età e che coinvolgono il sistema linfatico e vascolare (**Figura 3**).

Si verificano più comunemente nella regione testa-collo in età pediatrica e sono generalmente di natura benigna. Il coinvolgimento orbitario è estremamente raro (4% dei tumori orbitari).

Istologicamente, si tratta di lesioni benigne che crescono e recidivano nonostante il trattamento.

Il linfangioma orbitario, generalmente, nel crescere occupa tutto lo spazio intra ed extraconico con possibilità di sanguinamento. Questi eventi possono compromettere il movimento oculare e provocare una neuropatia ottica compressiva.

I linfangiomi possono infiltrarsi in modo non uniforme nelle strutture adiacenti, incluso

il nervo ottico, rendendo difficoltosa la chirurgia e rendendo la terapia dei linfangiomi oculari particolarmente impegnativa, soprattutto in presenza dell'emorragia associata. Il trattamento terapeutico prevede scleroterapia intralesionale con sostanze sclerosanti, ma le recidive sono frequenti. La compromissione della funzione visiva ed i continui sanguinamenti, indicano per una chirurgia demolitiva, non sempre riuscendo a conservare il bulbo oculare.

Figura 3. Ptosi, limitazione della motilità, non percezione luminosa, dolore per cheratopatia da esposizione



GLIOMA DEL NERVO OTTICO

I gliomi del nervo ottico sono tumori benigni classificati come astrocitomi pilocitici. Costituiscono la gran parte dei tumori del nervo ottico in una percentuale che varia, a seconda delle casistiche dall'1,5% al 4% di tutti i tumori orbitali. Fanno parte di uno spettro di tumori primari che colpiscono il nervo ottico, che comprende varie entità come il meningioma della guaina del nervo ottico e il ganglioglioma. Ha origine dalle vie ottiche precorticali e può presentarsi sporadicamente o in associazione con la neurofibromatosi di tipo 1 (NF1). La manifestazione clinica e la diagnostica per immagini, rende superflua ed inutile la biopsia (**Figura 4**).

La valutazione oculistica, che deve comprendere il visus, il fundus oculi, OCT e campo visivo (nei soggetti collaboranti), la risonanza magnetica dell'encefalo e dell'orbita, è fondamentale per determinare la posizione del tumore e la sua estensione, e quindi indicare l'iter terapeutico. Nella fase iniziale il visus non è compromesso e non dipende

dal vizio refrattivo, ma può lentamente ridursi a causa della crescita e compressione da parte del tumore. Sono tumori a crescita centrifuga rispetto al decorso del nervo stesso, il fundus quasi sempre risulta nella norma all'oftalmoscopia. OCT e campo visivo, invece quasi sempre risultano alterati ed il monitoraggio delle loro alterazioni, possono concorrere alle decisioni terapeutiche, che sono sempre delegate ai Colleghi Oncologi. Importantissimo il test genetico per la NF1 a causa della sua associazione con i gliomi delle vie ottiche.

Diversi studi hanno dimostrato che la prognosi dei gliomi delle vie ottiche nei pazienti con NF1 è migliore con una migliore prognosi visiva.

L'OCT e il Campo visivo sono fondamentali e rientrano nei protocolli oncologici, ma sono esami che necessitano di una collaborazione del paziente che, per l'età, non sempre è ottenibile.

Nelle fasi avanzate, l'effetto della compressione da parte del tumore può determinare atrofia del nervo ottico.

La proptosi e la limitazione della motilità oculare sono i segni di esordio più comuni nel 95% dei pazienti affetti.

La cefalea è il più comune sintomo dei gliomi delle vie ottiche, prevalentemente nei casi che coinvolgono il chiasma. Altri sintomi e segni includono nistagmo, spasmo nutans, convulsioni, nausea, vertigini, strabismo, regressione dello sviluppo e ritardo della crescita. L'idrocefalo può svilupparsi con la diffusione del tumore dal chiasma. Inoltre, questi pazienti possono presentare una disfunzione ipotalamo-ipofisaria, che porta a pubertà precoce, deficit dell'ormone della crescita e deficit di gonadotropina, ormone tireostimolante (TSH) e ormone adrenocorticotropo (ACTH).

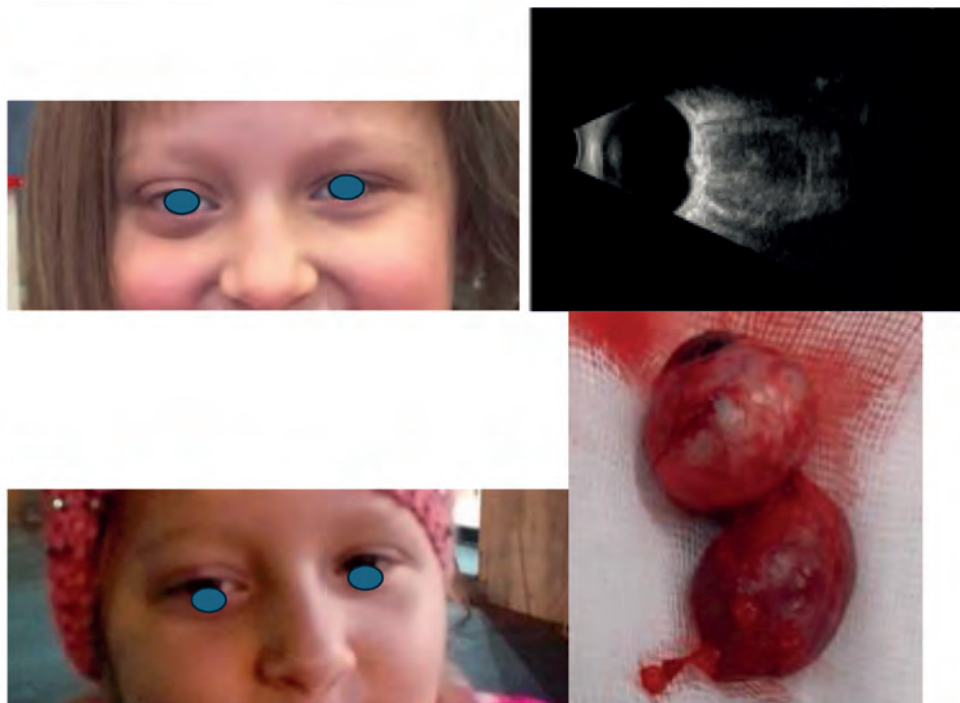
In sintesi, i gliomi delle vie ottiche si presentano con:

- Perdita precoce della vista (88%)
- Rigonfiamento del disco ottico (35%)
- Atrofia della testa del nervo ottico (59%)
- Proptosi nei tumori orbitali (94%)
- Proptosi nei tumori chiasmali (22%)
- Nistagmo (24%)
- Segni ipotalamici (26%)
- Aumento della pressione intracranica (27%)

La vista spesso compromessa a vari livelli, generalmente si stabilizza con i trattamenti oncologici.

L'esoftalmo secondario può causare una cheratopatia da esposizione con dolore e calo del visus, che rendono necessaria una chirurgia demolitiva.

Figura 4.



CISTI ORBITARIE/MICROFTALMIA/ANOFTALMIA

La microftalmia associata a cisti orbitarie è un'anomalia congenita che colpisce il bulbo oculare e l'orbita. La prevalenza è dello 0,9% di tutte le malattie orbitarie pediatriche. È dovuta a un'alterazione della chiusura della fessura embrionale ed è solitamente associata ad altre anomalie oculari o sistemiche, anche se può essere un reperto isolato.

Attualmente non esiste un protocollo standardizzato per la gestione di questa malformazione che può presentarsi mono o bilateralmente. I pazienti devono essere sottoposti a RMN encefalo ed orbite per comprendere l'origine della cisti e valutarne l'estensione.

A volte si possono riscontrare malformazioni dell'apparato renale che deve essere studiato con RMN. Utile una valutazione del genetista.

In caso di microftalmo, spesso le cisti tendono a crescere per occupare lo spazio rimasto privo di tessuto. Spesso il tetto orbitario non trova l'appoggio di tessuto, per cui tende a crollare.

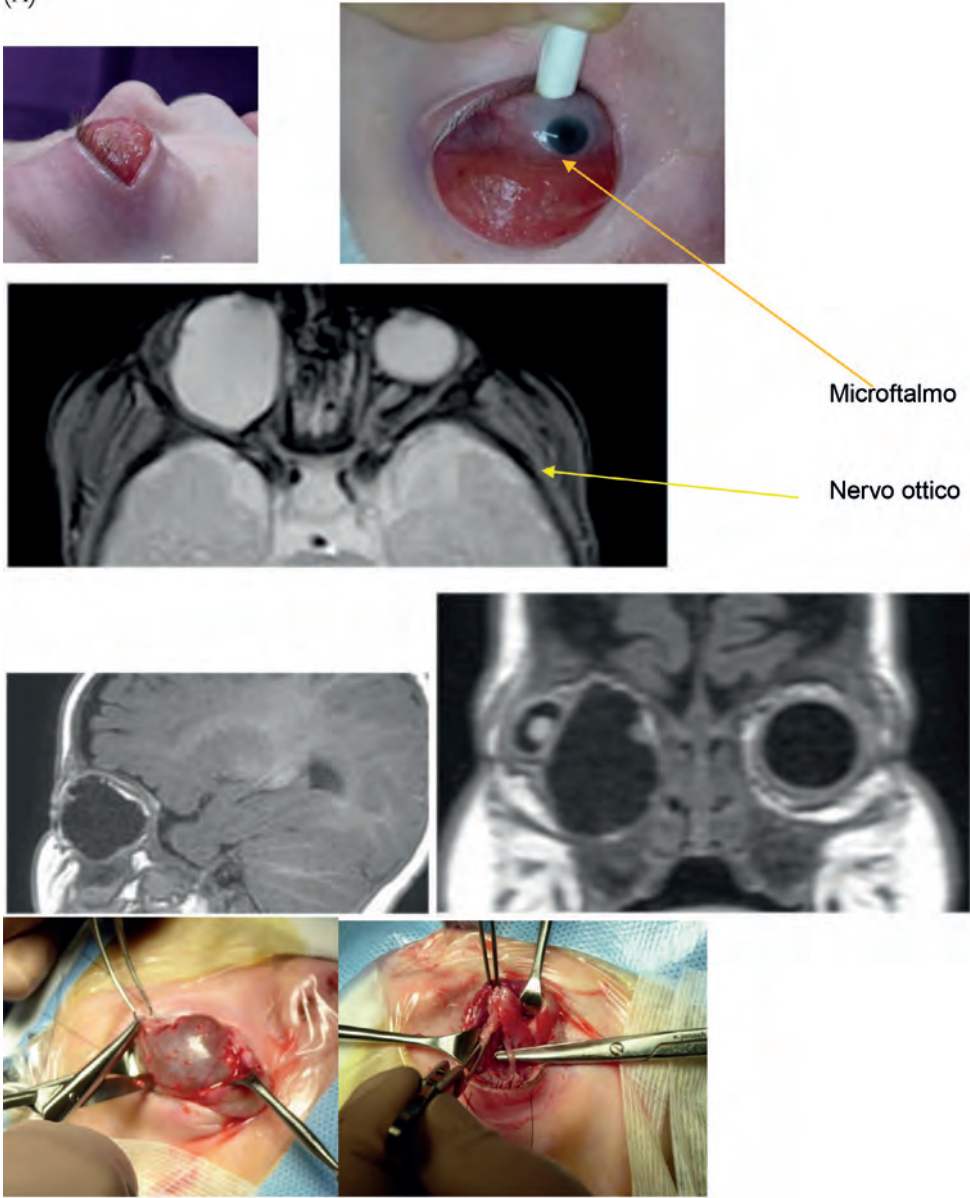
Per questo motivo una riabilitazione protesica precoce è fondamentale, soprattutto in caso di anoftalmia o microftalmi estremi, sebbene la crescita tumorale possa impedire il posizionamento della protesi.

Il contenuto delle cisti è simile al liquido cefalo-rachidiano.

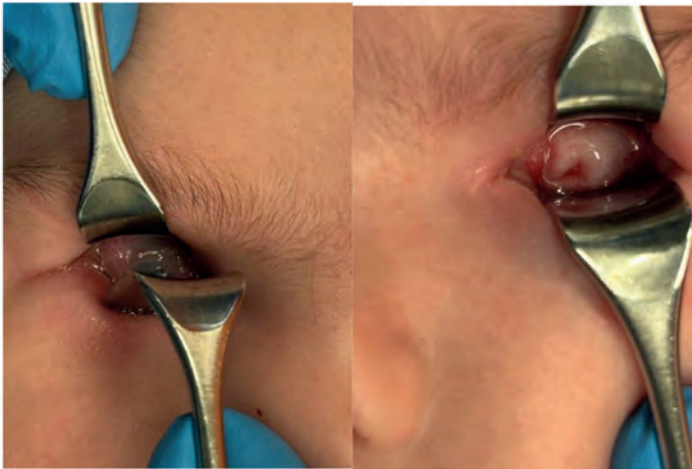
Purtroppo, la tendenza alla recidiva è frequentissima.

Figura 5. Cisti orbitaria con microftalmo estremo.

(A)



(B)



TUMORI MALIGNI DELL'ORBITA E DEL BULBO OCULARE

Rabdomiosarcoma Orbitario:

Rappresenta il sarcoma più frequente in età pediatrica, incluso tra il 5-10% dei tumori maligni della testa e del collo. Localizzazioni orbitarie più rare sono la congiuntiva, la palpebra, il corpo ciliare e l'iride.

La diagnosi necessita di RMN ed esame istologico.

La gestione della patologia deve avere sempre un carattere interdisciplinare (Oculista, Oncologo; Radiologo e Radioterapista).

Attualmente, la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia convenzionale sono i cardini terapeutici.

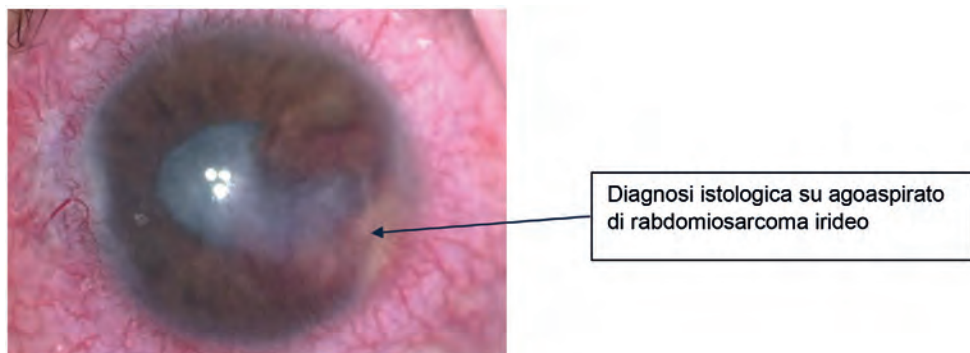
Il Rabdomiosarcoma congiuntivale di solito si manifesta clinicamente con iperemia congiuntivale, ispessimento o massa congiuntivale e può imitare un papilloma, un granuloma piogenico e persino una congiuntivite allergico/papillare. Sebbene si ritenga che il fornice superiore sia il sito di coinvolgimento più comune, le posizioni plicali e

caruncolari sembrano avere una frequenza simile.

La localizzazione palpebrale, si presenta in forma primaria nel 4-21 % dei rabdomiosarcomi oculari. Clinicamente si può manifestare come un emangioma capillare, un calazio o una cellulite presettale, per cui, in caso di sospetto, la biopsia è fondamentale.

Rarissimamente il rabdomiosarcoma ha localizzazione uveale, originando dall'iride o dal corpo ciliare. Si può presentare come una massa vascolare color giallo-arancio, e può essere erroneamente diagnosticato come xantogranuloma giovanile, un tumore dell'iride più comune nella fascia di età pediatrica.

Figura 6.



A causa della sua rarità e variabilità nell'espressione clinica, la diagnosi avviene mediante una biopsia incisionale, più difficile, con agoaspirato, o dopo l'enucleazione nei casi fortemente sospetti.

Il Rabdomiosarcoma del corpo ciliare si presenta come una massa retropupillare giallo-arancio, con o senza uveite, è solitamente insidioso all'esordio con progressione graduale della malattia.

Il Rabdomiosarcoma orbitario, il più frequente, di solito si manifesta con una predilezione verso il genere maschile, con un rapporto maschio-femmina che varia da 1:1 a 5,3:1.

Tipicamente, il Rabdomiosarcoma orbitario si presenta come una proptosi improvvisa, con rapida progressione, indolore, che coinvolge l'aspetto superiore dell'orbita fino al 70% dei casi e spesso viene confusa con una cellulite orbitaria.

Figura 7. Rabdomiosarcoma orbitario all'esordio, confuso con cellulite.

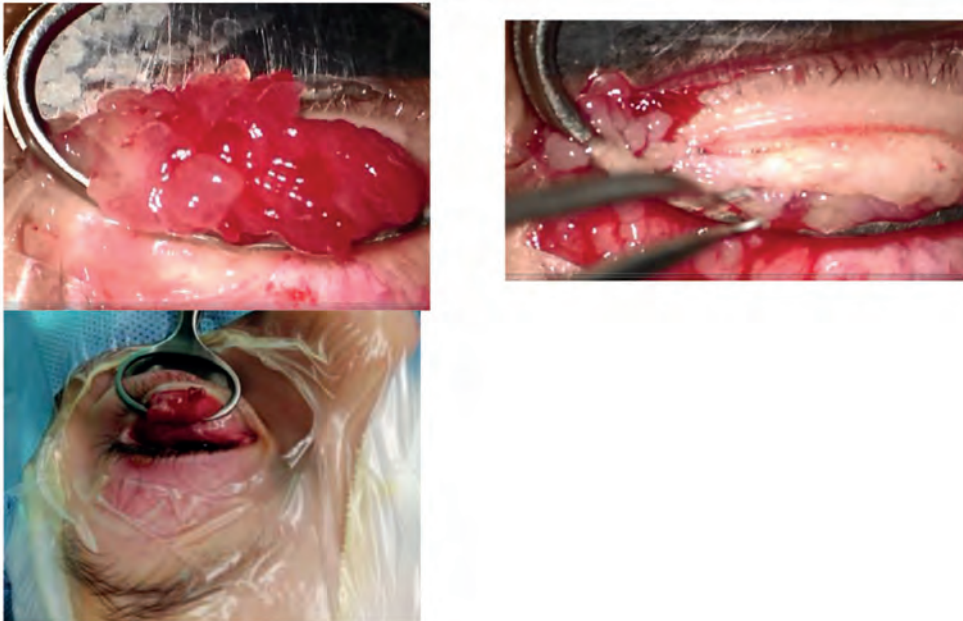


L'imaging di RMN e TC sono fondamentali per valutare l'estensione del tumore e la stadiazione del Randomiosarcoma orbitale.

Sul timing del trattamento chirurgico, le indicazioni non sono univoche, in quanto alcuni autori prediligono una chirurgia più ampia possibile con successivo trattamento chemio-radioterapico.

Altri, invece, indicano di eseguire una biopsia per la diagnosi istologica e di postporre la chirurgia al trattamento chemio-radioterapico.

Figura 8. Rabdomiosarcoma congiuntivale.



RETINOBLASTOMA.

Rappresenta il tumore maligno della retina più frequente in età pediatrica.

Si può presentare in forma mono o bilaterale.

L'età di insorgenza è più frequente nei primi 6 mesi di vita, o comunque entro i 3 anni, raramente oltre i 6 anni.

E' un tumore geneticamente determinato, per cui i pazienti generalmente vengono sottoposto al test genetico, soprattutto nelle forme bilaterali e nelle forme familiari.

Il segno clinico che manifesta la malattia è rappresentato dalla leucocoria, ovvero un riflesso bianco della pupilla (**Figura 9.**)

La diagnosi è formulata oltre che dalla visita oculistica, dall' ecografia oculare e dalla RMN delle orbite e dall'encefalo con studio della ghiandola pineale (per le forme trilaterali se coinvolta dalla malattia). La visita oculistica di conferma di malattia deve essere eseguita in narcosi.

La stadiazione del tumore tiene conto del volume del tumore, della diffusione del tumore nel vitreo (seeding) e della mono o bilateralità.

La terapia è composta da trattamenti locali eseguiti in sala operatoria (Laser, crioterapia, Brachiterapia) e da chemioterapia infusa per via sistemica attraverso un catetere centrale, o per via endoscopica direttamente nell'arteria oftalmica (Intra Arterial Chemoterapy - IAC) o direttamente nel vitreo dall'oculista (Intra Vitreal Chemoterapy – IVT). Non sempre il trattamento conservativo risulta efficace per la conservazione dell'organo, per cui l'enucleazione rappresenta una delle terapie, con delle indicazioni ben precise e scritte nei protocolli (Stadio E con glaucoma ed invasione del nervo ottico, resistenza a tutti i trattamenti conservativi).

Figura 9.

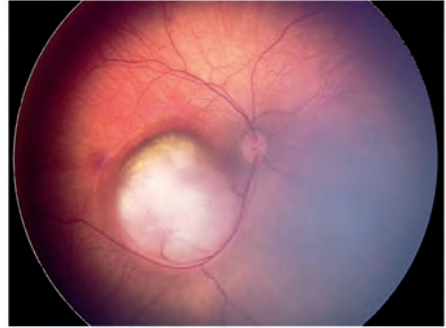


Figura 10. Retinoblastoma bilaterale.

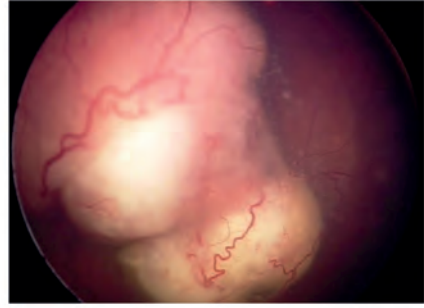
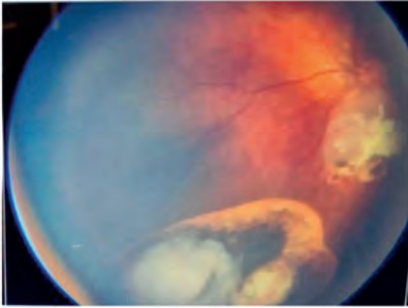
(A) Stadio C



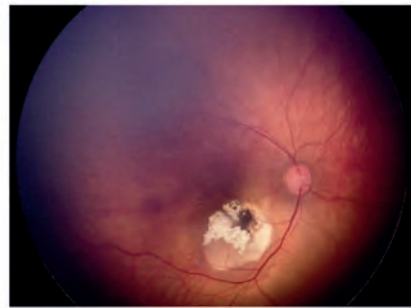
(B) Stadio B



(D) Prima del trattamento

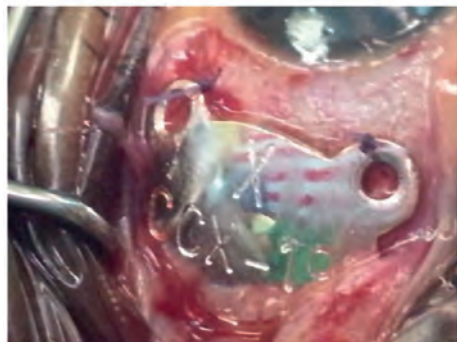


(E) Dopo il trattamento

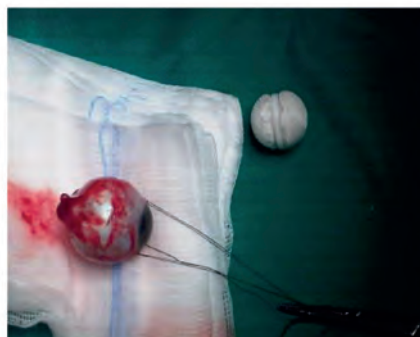


(segue **Figura 10**)

(F) Placca di reutenio per brachiterapia



(G) Enucleazione



Tecnica Chirurgica dell'Enucleazione

- disinserzione dei muscoli estrinseci del bulbo oculare
- enucleazione del bulbo oculare.
- Il n.o. andrà resecato possibilmente ad almeno 1 cm dall'inserzione alla sclera.
- Il bulbo oculare deve essere sostituito con una endoprotesi allo scopo di reintegrare il volume orbitario asportato, alla quale vengono ancorati i muscoli.
- posizionare un conformatore rigido nella cavità anoftalmica, in attesa della protesi definitiva, per evitare la perdita dei fornici congiuntivali.

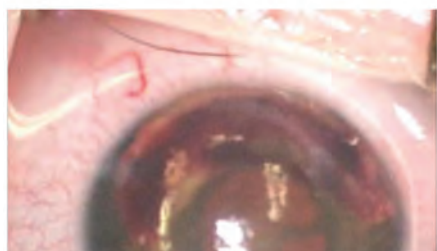
Tumori rari che possono coinvolgere l'orbita ed il bulbo oculare:

Coinvolgimento monolaterale di leucemia:

- Ipoema monolaterale
- ecograficamente assenza di coinvolgimento vitreale e della retina
- diagnosi formulata tramite biopsia iridea

Risoluzione terapeutica con terapia cortisonica intravitreale

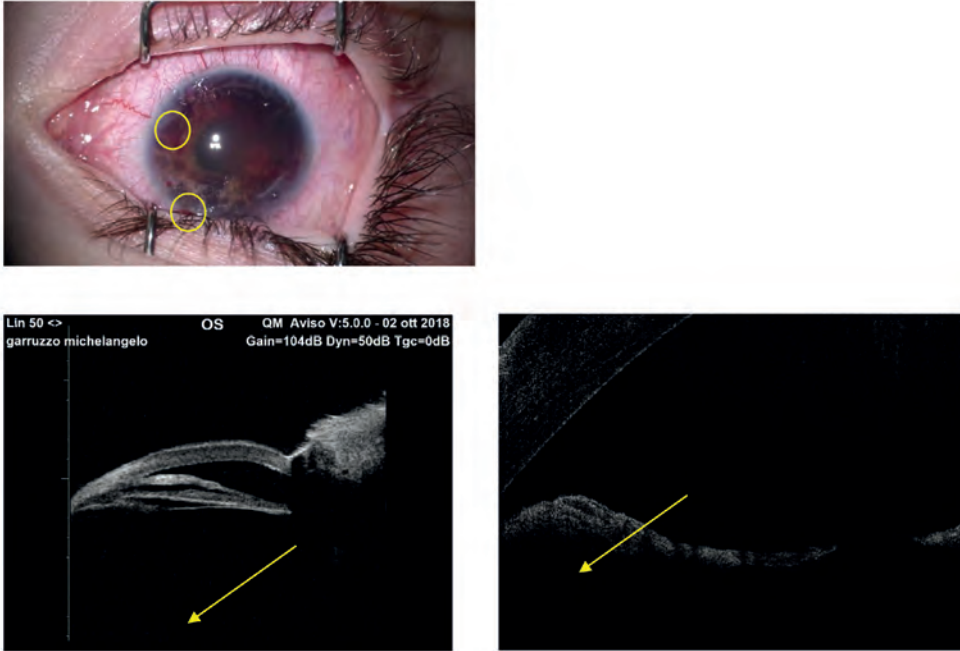
Figura 11.



Xantogranuloma giovanile

- ipoema sospettato come traumatico
- risoluzione completa con la terapia cortisonica
- recidiva alla sospensione del cortisone locale e contemporanea insorgenza di lesioni cutanee, diagnosticate come Xantogranuloma giovanile tramite biopsia

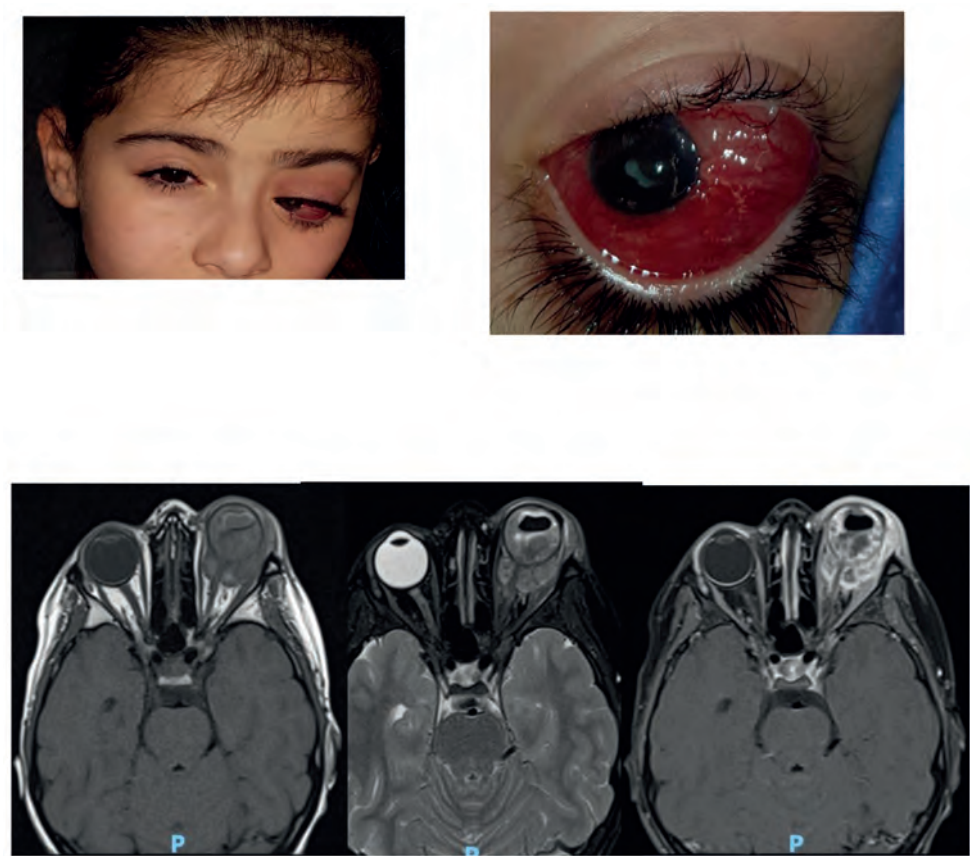
Figura 12.



Tumore Maligno delle guaine nervose periferiche di tipo epitelioido (MPNST)

- Raro tumore: 3-10% di tutti i sarcoma dei tessuti molli.
- MPNSTs originano in associazione con neurofibromi dei nervi periferici o profondi, potrebbero originare dalle cellule cresta neurale, per alcuni origine rimane incerta.
- Associazione NF1
- Alcuni sporadici
- Tendenza alla metastasi, limitata chemio e radio sensibilità
- Prognosi infausta.
- Sopravvivenza a 5 anni 20-50%.

Figura 13.



Bibliografia

1. Recurrent giant deep orbital dermoid cyst: Ecertaştan Ö, Rojas-Pineda E, Vahdani K. *J Fr Ophthalmol*. 2025 marzo;48(3):104410. doi: 10.1016/j.jfo.2024.104410. Epub 2025, 9 gennaio
2. Orbital dermoid cyst in children: a case report: Salma M, Salma EA, Yahya EH, Samia S, Ihssan HH, Sabrine D, Nazik A, Latifa C, Siham EH.; *Radiol Case Rep*. 2024 17 ottobre;20(1):140-144. doi: 10.1016/j.radcr.2024.09.124. eCollection 2025 gennaio.
3. Surgical treatment of 2350 pediatric dermoid cysts Ng JJ, Saikali LM, Massenburg BB, Wu M, Romeo DJ, Blum JD, Swanson JW, Taylor JA, Kreiger PA, Bartlett SP; *Plast Reconstr Surg*. 2025 1 luglio;156(1):120-129. doi: 10.1097/PRS.00000000000011813. Epub 2024
4. Infantile orbital hemangioma: A case report, Bouchikh-El Jarroudi R, González-Valdivia H, Planells-Alduvín M, Alvarez-Vukov M. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2025 Oct;103(4):503967. doi: 10.1016/j.anpede.2025.503967. Epub 2025 Sep 26
5. Endoscopic transorbital approach for orbital cavernous hemangioma: A case series. Zoia C, De Simone M, Bongetta D, Salomi F, Pagella F, Spina G, Ricciuti V. *Neurochirurgie*. 2025 Sep 8;71(6):101716. doi: 10.1016/j.neuchi.2025.101716.
6. Combined transorbital neuroendoscopic and endoscopic endonasal resection of orbital hemangioma, Jackson C, Fernandes Cabral D, Stefko ST, Wang EW, Zenonos GA, Snyderman CH, Gardner PA, *Neurosurg Focus Video*. 2025 Apr 1;12(2):V16. doi: 10.3171/2025.1.FOCVID24197. eCollection 2025 Apr.
7. Orbital Lymphangioma in an Adolescent Male: A Case Report and Review of Literature. Kummari S, Ranga M. *Cureus*. 2024 Nov 30;16(11):e74813. doi: 10.7759/cureus.74813. eCollection 2024 Nov.
8. An acute presentation of orbital lymphangioma in a five-year-old child in Pakistan. Riaz J, Mohsin A, Ahmad S, Akhtar FK., *J Pak Med Assoc*. 2025 Apr;75(4):638-641. doi: 10.47391/JPMA.10601.
9. Treatment of isolated pediatric optic nerve glioma: A nationwide retrospective cohort study and systematic literature review on visual and radiological outcome, Bennebroek CA, Montauban van Swijndregt MC, van Zwol J, Bhusal S, Dittrich AT, Oostenbrink R, Pott JWR, Buijs EA, Schouten-van Meeteren AY, Porro GL, de Graaf P, Saeed P, *Pediatr Blood Cancer*. 2024 Dec;71(12):e31358. doi: 10.1002/pbc.31358. Epub 2024 Oct 8
10. Optic pathway gliomas in children: Clinical characteristics, treatment, and outcome of 95 patients in a single center over a 31-year period. Can we avoid radiotherapy? Kebudi R, Yildirim UM, İribas A, Tuncer S. *Pediatr Blood Cancer*. 2024 Dec;71(12):e31337. doi: 10.1002/pbc.31337. Epub 2024 Sep 29.
11. Surgical Treatment of Optic Pathway Hypothalamic Gliomas, Bertalanffy H, Gallieni M, Mahmoodi R, Fahlbusch R, Kar S, Di Rocco C. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2025;55:17-45. doi: 10.1007/978-3-031-90762-3_2
12. Microphthalmia with cyst: Agarwal A, Raut AA 28 ottobre 2024. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; gennaio 2025

13. Bilateral microphthalmos with bilateral orbital cysts: individualising the treatment according to the visual potential. A case report, Herranz-Heras JC, Barceló A, Muñoz-Gallego A, Tejada-Palacios P. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2021 Jan;96(1):52-55. doi: 10.1016/j.ofal.2020.04.012. Epub 2020 Jun 4.
14. Orbital Rhabdomyosarcoma, Berg EJ, Clark JD, *N Engl J Med*. 2023 Jan 19;388(3):e4. doi: 10.1056/NEJMicm2207328. Epub 2023 Jan 14
15. Orbital embryonal rhabdomyosarcoma: a case-based update, Guerrato GP, Raimondo FM, Bianchi F, Frassanito P, Tamburrini G, Massimi L *Childs Nerv Syst*. 2024 Dec;40(12):3907-3914. doi: 10.1007/s00381-024-06583-6. Epub 2024 Sep 28
16. Orbital Rhabdomyosarcoma: Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical Staging, and Treatment Outcomes, Al-Shalchy A, Ali Al-Wassiti AS, Elboraay T, Mutar MT, Hashim MAB, Al-Khazaali YM, Muthana A, Bani Saad M, Al-Taie RH, Ismail M., *World Neurosurg*. 2024 Oct;190:386-398.e2. doi: 10.1016/j.wneu.2024.07.110. Epub 2024 Jul 22
17. Retinoblastoma, Peeler CE, Gonzalez E. *N Engl J Med*. 2022 Jun 23;386(25):2412. doi: 10.1056/NEJMicm2118356
18. Recent progress in retinoblastoma: Pathogenesis, presentation, diagnosis and management, Zhou M, Tang J, Fan J, Wen X, Shen J, Jia R, Chai P, Fan X. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2024 Mar-Apr;13(2):100058. doi: 10.1016/j.apjo.2024.100058. Epub 2024 Apr 12

CAPITOLO 14

Neoplasie Associate a Quadri Sindromici

Neoplasie Associate a Quadri Sindromici (<i>Cinzia Calabrese, Alfonso Maria Varricchio, Luigi Malafronte, Antonio Della Volpe</i>)	229
Introduzione	229
Epidemiologia e Basi Genetiche	229
Principali Sindromi di Predisposizione Neoplastica	230
Diagnosi e Approccio Multidisciplinare	236
Sorveglianza e Follow-up	237
Gestione Terapeutica Integrata	239
Aspetti Psicologici ed Etici	240
Prospettive Future e Ricerca	240
Conclusioni	241
Bibliografia	242

NEOPLASIE ASSOCIATE A QUADRI SINDROMICI

Cinzia Calabrese, Alfonso Maria Varricchio, Luigi Malafronte, Antonio Della Volpe

U.O.C. di Otorinolaringoiatria e Centro di Riferimento Regionale Impianti Cocleari, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon, Napoli (NA)

INTRODUZIONE

Le neoplasie del distretto testa-collo in età pediatrica costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie rare ma di rilevante impatto clinico e prognostico. Complessivamente, i tumori pediatrici rappresentano circa l'1% di tutte le neoplasie umane, e tra questi il distretto cervico-facciale contribuisce per circa il 12%. Sebbene la maggior parte dei casi sia sporadica, una quota non trascurabile — stimata tra l'8 e il 10% — si sviluppa in presenza di **sindromi di predisposizione tumorale ereditaria** (*Cancer Predisposition Syndromes*, CPS).

Il riconoscimento precoce di un fenotipo sindromico in un bambino con neoplasia testa-collo ha profonde implicazioni diagnostiche, terapeutiche e familiari: consente un indirizzo tempestivo alla consulenza genetica, l'adozione di protocolli di sorveglianza personalizzati e l'identificazione di soggetti a rischio all'interno del nucleo familiare.

Le CPS pediatriche comprendono un ampio spettro di condizioni geneticamente determinate, nelle quali una mutazione germinale compromette i meccanismi di controllo del ciclo cellulare, della riparazione del DNA o della regolazione della crescita.

Le principali entità con manifestazioni cervico-facciali includono:

- Neurofibromatosi tipo 1 e 2
- Sindrome di Li-Fraumeni (TP53)
- Neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN2)
- Sindrome di Gorlin-Goltz (PTCH1/SUFU)
- Sindrome di Cowden (PTEN)
- DICER1 syndrome
- Anemia di Fanconi
- Sindrome paraganglioma-feocromocitoma (SDHx)
- Sindrome iperparatiroidismo-tumore mandibolare (CDC73)

Queste condizioni, sebbene rare, richiedono un approccio multidisciplinare che coinvolga l'otorinolaringoiatra pediatrico, il genetista, l'oncologo e il chirurgo maxillo-facciale.

EPIDEMIOLOGIA E BASI GENETICHE

Dati epidemiologici generali

Le neoplasie maligne pediatriche del distretto testa-collo presentano un'incidenza complessiva di circa **1,5 casi per milione di bambini per anno**, con una prevalenza maggiore tra i 5 e i 14 anni. In termini di distribuzione, i **linfomi** costituiscono circa il 27% delle lesioni maligne cervico-facciali, seguiti dai **tumori neurogeni** (23%), dai **carcinomi tiroidei** (21%) e dai **sarcomi dei tessuti molli** (12%).

In questo contesto, le forme associate a **sindromi ereditarie** rappresentano una minoranza, ma con un rischio di comparsa precoce e una maggiore probabilità di tumori multipli. Studi multicentrici europei e nordamericani hanno stimato una prevalenza di CPS tra l'8,5 e il 9% di tutte le neoplasie pediatriche.

Le più comuni sindromi associate includono:

- **NF1**, con frequenza stimata di 1:3000 nati e interessamento testa-collo nel 15% dei casi;
- **Li-Fraumeni**, in cui circa il 5-10% delle neoplasie si localizza nel distretto cervico-facciale;
- **MEN2**, che comporta rischio quasi costante di carcinoma midollare tiroideo;
- **PTEN/Cowden**, con coinvolgimento tiroideo e cutaneo nel 50% dei soggetti affetti;
- **Sindrome di Gorlin**, caratterizzata da cisti odontogene multiple e rischio di basaliomi.

Aspetti genetici e molecolari

La patogenesi delle CPS è legata principalmente a mutazioni germinali che compromettono geni oncosoppressori o di riparazione del DNA. Le mutazioni a carico di *NF1*, *PTCH1*, *TP53*, *RET*, *PTEN*, *DICER1*, *SDHB-D*, e *CDC73* determinano una predisposizione specifica a neoplasie nel distretto testa-collo.

- **NF1** codifica per la neurofibromina, una proteina regolatrice della via RAS-MAPK: la sua perdita favorisce proliferazione nervosa anomala e sviluppo di neurofibromi plexiformi.
- **PTCH1/SUFU**, coinvolti nella via Hedgehog, sono responsabili della sindrome di Gorlin-Goltz, in cui compaiono cisti odontogene e basaliomi multipli.
- **RET**, proto-oncogene recettoriale tirosin-chinasico, causa le forme di MEN2A e MEN2B, associate a carcinoma midollare tiroideo.
- **TP53**, il “guardiano del genoma”, mutato nella sindrome di Li-Fraumeni, determina sarcomi e carcinomi multipli.
- **PTEN**, fosfatasi regolatrice della via PI3K/AKT, è alla base della sindrome di Cowden, con macrocefalia e rischio di tumori tiroidei e mucocutanei.
- **DICER1**, implicato nella biogenesi dei microRNA, causa tumori embrionali multipli inclusi noduli tiroidei pediatrici.
- **SDHx** (succinate deidrogenasi) regola il metabolismo mitocondriale; la sua mutazione determina paragangliomi e feocromocitomi multipli.
- **CDC73** (HRPT2), codificante per parafibromina, è responsabile della sindrome iperparatiroidismo-tumore mandibolare.

PRINCIPALI SINDROMI DI PREDISPOSIZIONE NEOPLASTICA

Le sindromi genetiche associate a neoplasie del distretto testa-collo in età pediatrica presentano un'elevata eterogeneità clinica e molecolare. La diagnosi precoce richiede un'attenta valutazione dei segni clinici, cutanei e cranio-facciali, che spesso precedono la comparsa della neoplasia.

Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1)

La **neurofibromatosi di tipo 1** rappresenta la più comune sindrome di predisposizione neoplastica in età pediatrica, con una prevalenza stimata di 1:3000 nati vivi. È dovuta a mutazioni germinali del gene *NF1* (17q11.2), che codifica la **neurofibromina**, proteina oncosoppressore con ruolo regolatore negativo della via RAS/MAPK.

Manifestazioni testa-collo:

- Neurofibromi cutanei e sottocutanei multipli,
- Neurofibromi plessiformi cervico-facciali (“a sacco di vermi”),
- Displasie cranio-facciali,
- Gliomi del nervo ottico e tumori del tronco encefalico

Evoluzione e rischio neoplastico: Il 10–15% dei neurofibromi plessiformi può evolvere in **tumori maligni della guaina dei nervi periferici (MPNST)**. L'immunoistochimica con perdita di espressione di H3K27me3 è indicativa di trasformazione maligna.

Sorveglianza:

- Visita clinica annuale
- RMN cervico-encefalica ogni 1-2 anni
- Valutazione oculistica per gliomi ottici
- Monitoraggio neurocognitivo.

Neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) e Schwannomatosi

La **neurofibromatosi di tipo 2 (NF2)** è causata da mutazioni germinali del gene *NF2* (22q12), che codifica la **merlina**, una proteina regolatrice della proliferazione neuronale. La malattia si manifesta solitamente in adolescenza, ma alcune forme pediatriche precoci possono presentarsi con tumori periferici o vestibolari.

Manifestazioni testa-collo:

- Schwannomi vestibolari bilaterali (segno patognomonico),
- Schwannomi del nervo facciale e trigeminale,
- Meningiomi e gliomi,
- Cataratta subcapsulare posteriore giovanile.
- **Schwannomatosi:** Entità correlata, dovuta a mutazioni dei geni *SMARCB1* o *LZTR1*. Può manifestarsi con schwannomi multipli dolorosi nel distretto cranio-facciale, in assenza di coinvolgimento vestibolare. L'immunoistochimica mostra perdita a mosaico di INI1/SMARCB1.

Sindrome di Li-Fraumeni (LFS)

La **sindrome di Li-Fraumeni** è una condizione autosomica dominante dovuta a mutazioni germinali del gene *TP53*. È associata a un rischio cumulativo di tumori superiore al 70% entro i 45 anni.

Neoplasie testa-collo pediatriche:

- Sarcomi dei tessuti molli cranio-facciali,
- Osteosarcomi mandibolari e mascellari,
- Carcinomi delle ghiandole salivari.

Aspetti distintivi: L'esordio precoce (<10 anni) di un sarcoma cranio-facciale o di una neoplasia multifocale deve far sospettare LFS. L'esposizione a radiazioni va limitata, poiché i portatori *TP53* sono radiosensibili.

Sorveglianza:

- RMN total body annuale ed imaging mirato ai distretti a rischio.

Sindrome di Gorlin-Goltz (Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome)

La **sindrome di Gorlin-Goltz**, dovuta a mutazioni dei geni *PTCH1* o *SUFU*, si trasmette con modalità autosomica dominante. È caratterizzata da una iperattivazione della via di segnalazione **Hedgehog**.

Manifestazioni testa-collo:

- **Cisti odontogene multipli (odontogenic keratocysts)** spesso nei primi 10 anni di vita,
- **Basaliomi multipli** del volto e del collo,
- Malformazioni cranio-facciali (macrocefalia, ipertelorismo).

Neoplasie associate:

Medulloblastoma (soprattutto in mutazioni *SUFU*), fibromi ovarici e cardiaci.

Sorveglianza:

- Radiografie odontoiatriche ogni 6-12 mesi,
- RMN encefalica per rischio di medulloblastoma,
- Evitare esposizione a raggi UV e radioterapia.

Neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN2A-MEN2B)

La **MEN2** è causata da mutazioni attivanti del proto-oncogene *RET*. La variante MEN2B è caratterizzata da esordio precoce e fenotipo più severo.

Manifestazioni testa-collo:

- Mucosal neuromas di labbra e lingua,
- Macroglossia,
- Alterazioni cranio-facciali di tipo marfanoide.

Neoplasia associata:

Carcinoma midollare tiroideo (MTC), che può manifestarsi già nei primi anni di vita.

Sorveglianza e trattamento:

- Dosaggio calcitonina e catecolamine annuale
- RMN surreni e collo
- Tiroidectomia profilattica secondo genotipo RET (entro 1-5 anni per le varianti ad alto rischio).

Sindrome di Cowden (PTEN Hamartoma Tumor Syndrome)

La **sindrome di Cowden** è dovuta a mutazioni germinali del gene *PTEN*, regolatore negativo della via PI3K/AKT.

Segni testa-collo:

- Lesioni mucocutanee papillomatose (labbra, lingua, mucosa orale)
- Macrocefalia (>97° percentile)
- Noduli tiroidei multipli.

Rischio oncologico: Tumori tiroidei (follicolare e papillare), carcinoma mammario e neoplasie endometriali.

Sorveglianza:

- Ecografia tiroidea annuale dall'infanzia
- Valutazione dermatologica
- Consulenza genetica familiare.

Sindrome DICER1

La sindrome DICER1 è causata da mutazioni germinali eterozigoti del gene omonimo, coinvolto nella maturazione dei microRNA.

Manifestazioni testa-collo:

- **Noduli tiroidei multipli**
- **Amartomi condromesenchimali nasali**
- Rari polipi laringei.

Neoplasie associate:

blastoma pleuropolmonare (PPB), tumori ovarici e renali embrionali.

Sorveglianza:

- Ecografia tiroidea annuale
- RMN toracica periodica
- Follow-up genetico familiare.

Paraganglioma-Feocromocitoma (SDHx)

Le sindromi da **mutazione del complesso succinato deidrogenasi** (SDHA-D) causano la predisposizione a **paragangliomi** e **feocromocitomi**, con trasmissione autosomica dominante.

Localizzazioni testa-collo:

- Glomo carotideo
- Glomo giugulare
- Glomo vagale

Clinica:

Massa pulsatile laterocervicale, ipoacusia, paralisi dei nervi cranici inferiori, ipertensione parossistica.

Sorveglianza:

- RMN cervico-toracica ogni 12-18 mesi
- Dosaggio periodico delle metanefrine plasmatiche.

Anemia di Fanconi

Malattia autosomica recessiva causata da difetti di geni implicati nella riparazione del DNA (*FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, ecc.).

Manifestazioni testa-collo:

- Microcefalia, malformazioni auricolari, ipoacusia,
- Predisposizione a **carcinomi squamosi** orali e faringei.

Terapia e sorveglianza:

- Monitoraggio ematologico regolare
- RMN cervico-facciale annuale
- Evitare radioterapia e agenti alchilanti per aumentata radiosensibilità.

Sindrome Iperparatiroidismo-Tumore mandibolare (HPT-JT)

Dovuta a mutazioni del gene *CDC73* (HRPT2), codificante per la parafibromina.

Manifestazioni:

- Tumori ossificanti e fibro-ossei della mandibola e del mascellare
- Iperparatiroidismo primitivo
- Rischio di carcinoma paratiroideo.

Sorveglianza:

- Ecografia del collo e valutazione del metabolismo calcio-fosforo annuale
- RMN mascellare in caso di lesioni odontogene.

Tabella 1. Principali sindromi genetiche associate a neoplasie testa-collo pediatriche

Sindrome	Gene	Manifestazioni testa-collo	Neoplasie associate	Sorveglianza raccomandata
NF1	<i>NF1</i>	Neurofibromi, displasia ossea	MPNST, gliomi	RMN annuale, visita oculistica
NF2 Schwannomatosi	<i>NF2</i> , <i>SMARCB1</i> , <i>LZTR1</i>	Schwannomi cranici	Meningiomi, schwannomi multipli	RMN cranio annuale
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Sarcomi cranio-facciali	Osteosarcoma, carcinoma salivare	RMN total body
Gorlin-Goltz	<i>PTCH1</i> , <i>SUFU</i>	Cisti odontogene, basaliomi	Medulloblastoma	Controllo odontoiatrico annuale
MEN2A/B	<i>RET</i>	Neuromi mucosali, macroglossia	Carcinoma midollare tiroideo	Tiroidectomia profilattica, RMN
Cowden	<i>PTEN</i>	Lesioni orali, macrocefalia	Carcinoma tiroideo	Ecografia tiroidea annuale
DICER1	<i>DICER1</i>	Noduli tiroidei, polipi nasali	Blastoma pleuropolmonare	Ecografia tiroidea
SDHx	<i>SDHB-D</i>	Paragangliomi cervico-facciali	Feocromocitoma	RMN e dosaggi metanefrine
Fanconi	<i>FANCD</i>	Malformazioni cranio-facciali	SCC orale	RMN annuale
HPT-JT	<i>CDC73</i>	Tumori mandibolari ossificanti	Carcinoma paratiroidale	Ecografia + metabolismo calcio

DIAGNOSI E APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

La diagnosi delle neoplasie sindromiche del distretto testa-collo in età pediatrica si fonda sull'integrazione tra **osservazione clinica**, **analisi genetica** e **imaging mirato**. Il riconoscimento di segni clinici precoci consente di attuare strategie di sorveglianza personalizzate e, in alcuni casi, interventi profilattici.

Segnali clinici di sospetto

L'identificazione precoce di caratteristiche somatiche, cutanee o craniofacciali può orientare verso una sindrome specifica. Tra i segni maggiormente indicativi:

- **Macchie “café-au-lait”** multiple e neurofibromi → *NF1*
- **Macrocefalia e lesioni papillomatose orali** → *PTEN/Cowden*
- **Cisti odontogene multiple** → *Gorlin-Goltz*
- **Neuromi mucosali e macroglossia** → *MEN2B*
- **Masse pulsanti laterocervicali** → *SDHx*
- **Malformazioni cranio-facciali associate a tumori fibro-ossei** → *CDC73*

Algoritmo diagnostico integrato

Il percorso diagnostico consigliato nei protocolli internazionali e nei documenti SIOPEurope prevede tre livelli di valutazione:

1. Anamnesi familiare e personale dettagliata

- o indagine su neoplasie precoci o multiple in parenti di I e II grado
- o registrazione di eventuali casi di tumori endocrini, cutanei, odontogeni.

2. Valutazione clinica e otorinolaringoiatrica mirata

- o ispezione cutanea e mucosale;
- o esame obiettivo del collo, cavità orale, orecchio, orbita;
- o audiometria e valutazione oftalmologica in caso di sospetto neurofibromatosi.

3. Indagini strumentali e genetiche

- o imaging **RMN** (preferito alla TC per evitare esposizione a radiazioni nei soggetti radiosensibili come *TP53* o *FANCD*);
- o test genetico **targeted** (singolo gene) se il fenotipo è definito;
- o **pannello multigenico** se il quadro clinico è aspecifico;
- o consulenza genetica con counselling pre- e post-test.

Ruolo del team multidisciplinare

La complessità gestionale di questi pazienti impone un **approccio di rete** che coinvolge:

- Otorinolaringoiatra pediatrico (coordinamento clinico e follow-up locale);
- Genetista medico (identificazione della mutazione e counselling familiare);

- Oncologo pediatra (gestione delle neoplasie attive);
- Chirurgo maxillo-facciale (trattamento conservativo delle lesioni odontogene e neurogene);
- Endocrinologo pediatrico (monitoraggio tiroideo e paratiroideo nei casi *RET* e *PTEN* correlati);
- Psicologo clinico (supporto al minore e alla famiglia).

SORVEGLIANZA E FOLLOW-UP

Il follow-up a lungo termine dei pazienti affetti da CPS con manifestazioni testa-collo ha l'obiettivo di **ridurre la mortalità** e **migliorare la qualità di vita** mediante diagnosi precoce di tumori secondari o recidive.

Principi generali di sorveglianza

1. **Individualizzazione:** i protocolli devono essere adattati al genotipo e all'età del paziente.
2. **Non invasività:** privilegiare indagini non radianti (RMN, ecografia).
3. **Continuità:** mantenere il follow-up in età adulta per sindromi ad esordio tardivo.
4. **Coinvolgimento familiare:** test genetico "a cascata" per i parenti di primo grado.

Tabella 2 - Protocolli di sorveglianza per le principali sindromi di predisposizione neoplastica in età pediatrica.

Sindrome	Esame consigliato	Frequenza	Note operative
NF1	Visita clinica + RMN cranio-cervicale	Annuale	Evitare biopsie inutili; controllare neurofibromi plessiformi sintomatici
NF2 Schwannomatosi	RMN encefalo e rachide cervicale	Ogni 12-18 mesi	Valutare udito e vista periodicamente
Li-Fraumeni (TP53)	RMN total body + controllo ORL	Annuale	Evitare radioterapia; attenzione a neoplasie multiple
Gorlin-Goltz (PTCH1)	Ortopantomografia + RMN encefalo	Annuale	Evitare radiazioni ionizzanti; controllare cisti odontogene
MEN2 (RET)	Dosaggio calcitonina, RMN collo e addome	Annuale	Tiroidectomia profilattica secondo mutazione
Cowden (PTEN)	Ecografia tiroidea + esame dermatologico	Annuale	Monitorare macrocefalia e rischio di carcinoma mammario
DICER1	Ecografia tiroidea + RMN torace	Ogni 12-24 mesi	Sorvegliare organi multipli per rischio polmonare
SDHx	RMN cervico-toracica + metanefrine	Ogni 12-18 mesi	Attenzione a recidive e ipertensione
Fanconi	RMN testa-collo + valutazione ematologica	Annuale	Evitare chemio/radioterapia ad alte dosi
HPT-JT (CDC73)	Ecografia mandibolare e paratiroidea	Annuale	Monitorare metabolismo calcio-fosforo

Transizione all'età adulta

La transizione dall'età pediatrica a quella adulta rappresenta una fase critica. È necessario pianificare un passaggio strutturato verso centri di riferimento per adulti, mantenendo il monitoraggio genetico e la presa in carico multidisciplinare. In particolare:

- Nei portatori di mutazioni *RET* o *PTEN*, la sorveglianza endocrinologica deve proseguire a vita.
- Nei soggetti con *NF1/NF2*, la valutazione neurologica e audiologica continua anche in età adulta.

GESTIONE TERAPEUTICA INTEGRATA

Le strategie terapeutiche nelle neoplasie del distretto testa-collo associate a quadri sindromici pediatrici richiedono un approccio altamente individualizzato. L'obiettivo principale è **massimizzare il controllo oncologico** riducendo al minimo le sequele funzionali e la tossicità delle terapie.

Principi generali

1. **Personalizzazione sul genotipo:** la scelta terapeutica deve tener conto delle specifiche mutazioni (es. *RET*, *TP53*, *NF1*).
2. **Conservazione funzionale ed estetica:** la chirurgia in età pediatrica deve preservare la crescita cranio-facciale.
3. **Evitare radioterapia quando possibile:** fondamentale nei pazienti con difetti di riparazione del DNA (*TP53*, *FANC*, *PTCH1*).
4. **Integrazione di terapie target:** l'utilizzo di farmaci diretti contro specifici pathway (es. inibitori MEK per NF1, RET-inibitori, mTOR-inibitori per PTEN) rappresenta un progresso rilevante.

Approccio chirurgico

La chirurgia conserva un ruolo cardine, ma deve essere **funzionale e conservativa**:

- Nei **neurofibromi plessiformi**: resezione selettiva in caso di compressione o sospetta trasformazione maligna; evitare mutilazioni nei casi stabili.
- Nei **paragangliomi SDHx-correlati**: la chirurgia va pianificata da team multidisciplinari esperti per il rischio di paralisi nervose craniche e instabilità emodinamica.
- Nei **MEN2**: la tiroidectomia profilattica resta il trattamento curativo, con tempistiche determinate dal genotipo *RET*.
- Nei **tumori fibro-ossei mandibolari (CDC73)**: resezione segmentaria o curettage secondo estensione e rischio funzionale.

Radioterapia e chemioterapia

L'impiego di radioterapia deve essere selettivo e ridotto:

- Controindicata in *TP53*, *FANC*, Gorlin per rischio elevato di tumori secondari.
- Indicata in *NF1/NF2* solo se i benefici superano i rischi di trasformazione neoplastica.
- Chemioterapia adattata per tolleranza e radiosensibilità; evitare alchilanti e platino in *FANC*.

Terapie mirate e innovazioni

Negli ultimi anni si è assistito a un'espansione delle target therapies:

- **Inibitori MEK (Selumetinib)** → NF1 con neurofibromi inoperabili; miglioramento clinico nel 60% dei casi.
- **Inibitori RET (Selpercatinib, Pralsetinib)** → MEN2 con MTC avanzato; risposta

parziale in oltre il 70% dei pazienti pediatrici.

- **Inibitori mTOR (Sirolimus, Everolimus)** → PTEN e tumori amartomatosi.
- **Terapie immunologiche** → casi selezionati di carcinoma squamoso in *FANC* o *TP53* correlati.

Riabilitazione e qualità di vita

La riabilitazione fonatoria, deglutitoria e psicologica è parte integrante del trattamento. La collaborazione con logopedisti e fisioterapisti pediatrici è raccomandata per garantire una **riabilitazione precoce e adattata all'età**.

ASPETTI PSICOLOGICI ED ETICI

L'impatto psicologico di una diagnosi sindromica in età pediatrica è significativo e coinvolge il minore e la famiglia. Le problematiche principali riguardano l'ansia per la sorveglianza continua, la percezione di diversità e la paura di trasmettere la mutazione ai figli.

Counselling genetico e consenso informato

Il counselling genetico deve essere svolto da professionisti esperti in genetica oncologica pediatrica.

È essenziale:

- Spiegare il significato probabilistico del rischio neoplastico.
- Ottenere il **consenso informato** per test genetici, nel rispetto dell'età e della capacità di discernimento del minore.
- Fornire **supporto psicologico** durante tutto il percorso diagnostico e terapeutico.

Aspetti etici

L'uso di test genetici predittivi in età pediatrica pone interrogativi etici legati alla privacy, alla gestione dei dati genomici e al diritto del bambino di decidere in futuro sul proprio status genetico. Le raccomandazioni SIOP-Europe e la Carta Europea dei Diritti del Bambino Ospedalizzato sottolineano l'importanza del consenso progressivo e della protezione dei dati sensibili.

PROSPETTIVE FUTURE E RICERCA

Sviluppi tecnologici

- **Sequenziamento di nuova generazione (NGS):** l'adozione di pannelli estesi di geni di predisposizione tumorale migliora la diagnosi nei casi a fenotipo incerto.
- **Intelligenza artificiale:** algoritmi di riconoscimento delle caratteristiche facciali e cutanee possono supportare il sospetto clinico precoce.
- **Telemonitoraggio:** piattaforme digitali integrate nei registri SIOP per il follow-up a distanza.

Studi multicentrici e registri

L'inclusione di pazienti pediatrici nei **registri europei delle sindromi di predisposizione neoplastica (CPS-EUROPE)** consente di standardizzare protocolli di sorveglianza e valutare l'efficacia dei nuovi approcci terapeutici.

Ricerca traslazionale

Le ricerche più recenti si concentrano su:

- Terapia genica mirata (editing CRISPR per geni *NF1*, *PTEN*).
- Identificazione di **biomarcatori precoci** per la trasformazione maligna dei neurofibromi.
- Analisi epigenetiche per comprendere la penetranza variabile delle mutazioni.

Aspetti organizzativi e formativi

L'efficacia della presa in carico dipende anche dalla formazione continua degli specialisti.

- È raccomandata la creazione di **reti pediatriche multidisciplinari** regionali (ENT, oncologia, genetica, psicologia).
- I **centri di riferimento SIOP** dovrebbero sviluppare linee guida condivise per la gestione delle neoplasie sindromiche testa-collo.
- L'inclusione di moduli specifici su "genetica oncologica pediatrica" nei programmi di specializzazione in otorinolaringoiatria è fortemente suggerita.

CONCLUSIONI

Le **neoplasie del distretto testa-collo associate a quadri sindromici** rappresentano un modello paradigmatico di medicina di precisione applicata alla pediatria. L'identificazione precoce dei segni clinici, la conferma genetica e l'attuazione di protocolli di sorveglianza dedicati consentono di migliorare significativamente la sopravvivenza e la qualità di vita. Le evidenze raccolte indicano che:

- Circa il **9% dei tumori pediatrici** è correlato a una sindrome di predisposizione ereditaria.
- Il **riconoscimento del fenotipo clinico** da parte dell'otorinolaringoiatra pediatrico rappresenta spesso il primo passo verso la diagnosi genetica.
- La **collaborazione multidisciplinare** è imprescindibile per la gestione efficace di questi pazienti.

Bibliografia

1. Albright, J. T., Topham, A. K., & Reilly, J. S. (2002). *Pediatric head and neck malignancies: U.S. incidence and trends over two decades*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 128(6), 655–659. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.655>
2. Qaisi, M., & Eid, I. (2016). *Pediatric Head and Neck Malignancies*. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, 28(1), 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.07.008>
3. Cortes-Santiago, N., & Patel, K. (2021). *Review of Pediatric Head and Neck Neoplasms that Raise the Possibility of a Cancer Predisposition Syndrome*. Head and Neck Pathology, 15(1), 16–24. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01292-x>
4. Rodríguez, K. D., Jellins, T., & Patel, K. (2023). *Pediatric Head and Neck Tumors Associated with Li-Fraumeni Syndrome*. Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology, 132(4), 342–350. <https://doi.org/10.1177/00034894211014786>
5. Telman-Kołodziejczyk, G., et al. (2024). *The Prevalence of Cancer Predisposition Syndromes (CPSs) in Children with Neoplasms: A Cohort Study in a Central and Eastern European Population*. Genes, 15(9), 1141. <https://doi.org/10.3390/genes15091141>
6. Bleeker, F. E., et al. (2014). *Brain tumors and syndromes in children*. Neuropediatrics, 45(3), 149–160. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1368116>
7. Nosé, V., & Lazar, A. J. (2022). *Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Familial Tumor Syndromes*. Head and Neck Pathology, 16(1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01414-z>
8. Jellins, T., & Patel, K. (2023). *Pediatric head and neck manifestations associated with multiple endocrine neoplasia syndromes*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 168, 111703. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2023.111703>
9. Fanconi Anemia Research Consortium. (2024). *Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines for Pediatric Oncology (5th ed.)*. Bethesda, MD: National Institutes of Health.
10. European Society for Medical Oncology (ESMO). (2023). *Clinical Practice Guidelines: Hereditary Cancer Predisposition Syndromes in Pediatric Populations*. Annals of Oncology, 34(6), 489–504. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.012>
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2024). *NCCN Guidelines: Pediatric Head and Neck Cancers, Version 1.2024*. Plymouth Meeting, PA: NCCN.
12. Pediatric Cancer Predisposition Working Group. (2024). *Consensus Recommendations for Screening and Surveillance in Pediatric Cancer Predisposition Syndromes*. American Journal of Medical Genetics A, 194(7), 1351–1364. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63042>
13. Ripperger, T., et al. (2017). *Childhood Cancer Predisposition Syndromes: A Concise Review and Recommendations by the Society for Pediatric Oncology and Hematology*. American Journal of Medical Genetics A, 173(4), 1017–1037.

- <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38162>
14. Zhang, J., et al. (2015). *Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer*. New England Journal of Medicine, 373(24), 2336–2346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508054>
 15. Dotto, G. P., & Head, M. L. (2024). *Emerging Molecular Pathways in Pediatric Head and Neck Oncology*. Frontiers in Pediatrics, 12(3), 141–158. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.01345>
 16. WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2022). *WHO Classification of Head and Neck Tumours (5th ed.)*. Lyon: IARC Press. ISBN 978-92-832-4719-5

CAPITOLO 15

Tumori Rari del Sistema Nervoso Periferico

Tumori Rari del Sistema Nervoso Periferico (<i>Franco Trabalzini, Maria Paola Guidi</i>) ..	247
Introduzione	247
Classificazione e Incidenza	247
Inquadramento Nosologico ed Epidemiologico	247
Presentazione Clinica nel Distretto Testa-Collo	248
Diagnostica Strumentale	249
Trattamento	249
Follow-up e Complicanze	250
Conclusioni	250
Bibliografia	251

TUMORI RARI DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Franco Trabalzini, Maria Paola Guidi

U.O.C. Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria – IRCCS Meyer, Firenze

INTRODUZIONE

I tumori del sistema nervoso periferico (SNP) in età pediatrica rappresentano un'entità rara. In ambito otorinolaringoiatrico (ORL) essi possono interessare nervi cranici periferici (VII, IX, X, XI, XII), il plesso cervicale o nervi del distretto testa-collo, presentandosi spesso come tumefazioni cervicali atipiche o determinando paralisi craniche isolate.

La difficoltà diagnostica è accentuata dalla scarsa specificità clinica e radiologica.

Lo scopo della relazione è delineare gli aspetti clinico-diagnostici, radiologici e terapeutici di tali tumori, con focus sugli elementi di interesse ORL.

CLASSIFICAZIONE E INCIDENZA

Secondo la WHO Classification of Tumors of the Central and Peripheral Nervous System, 5th Ed. (2021), i principali istotipi pediatrici comprendono:

- Schwannoma
- Neurofibroma (spesso associato a NF1)
- Perineurioma (intraneurale o extraneurale)
- Tumori ibridi della guaina nervosa (HPNST)
- Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST)

L'incidenza stimata è di circa 1–2 casi/milione/anno in età pediatrica.

Le forme maligne (MPNST) rappresentano < 5 % di tutti i sarcomi pediatrici, ma la prognosi è severa.

INQUADRAMENTO NOSOLOGICO ED EPIDEMIOLOGICO

Le neoplasie del SNP derivano dalle cellule di Schwann, dai fibroblasti perineurali o da componenti miste della guaina nervosa.

Nella popolazione pediatrica si distinguono:

CATEGORIA	ISTOTIPO	COMPORTAMENTO	RILEVANZA
Benigni	Schwannoma, neurofibroma, perineurinoma	Crescita lenta, localizzazione singola o multipla (NF1/NF2)	Collo, parotide, base cranica
Ibridi	Schwannoma/perineurioma, neurofibroma/perineurioma	Intermedio, diagnosi istologica complessa	Rari, possono simulare tumore salivare
Maligni	MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)	Elevata aggressività, frequente in NF1	Collo, plesso cervicale, fossa parotideica

Le forme sporadiche sono eccezionali; circa il 40–60 % dei MPNST pediatrici si associa a Neurofibromatosi tipo 1.

PRESENTAZIONE CLINICA NEL DISTRETTO TESTA-COLLO

Sintomatologia

- Massa cervicale o parotidea a lenta crescita, spesso indolore.
- Deficit motori o sensitivi nel territorio del nervo coinvolto (es. paralisi facciale periferica atipica, disfonia da interessamento del vago, debolezza scapolare da coinvolgimento dell’accessorio).
- Dolore neuropatico o parestesie, segno di possibile trasformazione maligna.
- Assenza di segni flogistici (utile nella diagnosi differenziale con linfadeniti e parotiti).

Diagnosi differenziale ORL

- Tumori delle ghiandole salivari (pleiomorfo, oncocitoma, carcinoma ex-pleiomorfo)
- Paragangliomi del glomo vagale o carotideo
- Lesioni linfonodali reattive o linfomi
- Tumori vascolari o malformazioni arterovenose

Diagnosi differenziale	Caratteristiche principali
Tumori salivari benigni/maligni	Massa parotidea o sottomandibolare mobile, senza segni neurologici
Paraganglioma vagale/carotideo	Lesione pulsante, intensa vascolarizzazione, positivo al test di Fontaine
Linfoma	Massa elastica, multiple localizzazioni
Malformazioni vascolari	Eco-Doppler positivo, assenza di deficit nervosi
Lesioni infiammatorie croniche	Segni flogistici presenti

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

Imaging

- **Risonanza magnetica con sequenze dedicate (neuro-RM, STIR, DWI):**
 - Lesione ovoidale allineata al decorso del nervo.
 - Segno del “fascio nervoso eccentrico” (schwannoma) vs “fusione centrale” (neurofibroma).
 - Presenza di margini indistinti, eterogeneità e necrosi → sospetto di MPNST.
- **TC con mezzo di contrasto:** utile per la pianificazione chirurgica (relazioni con strutture vascolari).
- **RM plesso brachiale/cervicale:** nei casi con sintomatologia estesa.
- **Elettromiografia e studi di conduzione nervosa:** indicano grado e sede della lesione, guidando la strategia chirurgica e la previsione funzionale post-operatoria.
- **Biopsia / Istologia:**

Approccio microchirurgico o eco-guidato.

In casi di sospetto MPNST, l'approccio di scelta è la **biopsia incisionale limitata** per evitare disseminazione.

Dal punto di vista istologico e immunoistochimico, i marcatori S100 e SOX10 sono generalmente positivi nei tumori di origine schwanneriana mentre EMA e GLUT-1 caratterizzano i perineuriomi (originano dalle cellule della guaina perineuriali)

La perdita di espressione della proteina H3K27me3 è invece fortemente indicativa di malignità.

TRATTAMENTO

Neoplasie benigne:

- Chirurgia mirata: asportazione completa con preservazione del fascio nervoso, ove possibile.
- Accesso ORL in caso di localizzazioni cervicali o parotidiche.
- Monitoraggio intraoperatorio del nervo facciale o vago raccomandato.

Neoplasie maligne (MPNST):

- Resezione en bloc con margini di sicurezza ≥ 1 cm.
- In caso di infiltrazione vascolare o base cranica: approccio multidisciplinare (neurochirurgia, ORL, oncologia).
- Radioterapia adiuvante (50–60 Gy) nei casi con margini positivi o istotipo ad alto grado.
- Chemioterapia (ifosfamida, doxorubicina) nei MPNST di alto grado o metastatici.
- Per quanto riguarda la prognosi: sopravvivenza a 5 anni < 50 %, più favorevole nei casi NF1-negativi.

FOLLOW-UP E COMPLICANZE

- **Controllo clinico e RM** ogni 6-12 mesi nei benigni; ogni 3-6 mesi nei MPNST.
- Monitoraggio della **funzione nervosa residua** (es. test di mobilità cordale, valutazione logopedica, EMG).
- Complicanze possibili: paralisi residua, disfonia, disfagia, sindrome di Horner, deficit sensitivo persistente.

Ruolo dell'otorinolaringoiatra

- Riconoscere precocemente le lesioni nervose periferiche nella diagnostica differenziale delle masse del collo.
- Collaborare alla pianificazione chirurgica multidisciplinare (ORL, neurochirurgia, radiologia interventistica).
- Garantire la **preservazione funzionale dei nervi cranici** (monitoraggio intraoperatorio e riabilitazione post-operatoria).
- Partecipare al **follow-up funzionale** (fono-logopedico, deglutitorio, estetico).

CONCLUSIONI

I tumori rari del SNP in età pediatrica richiedono una gestione centralizzata, in cui l'otorinolaringoiatra rappresenta spesso il primo specialista coinvolto nella diagnosi di masse cervicali o paralisi craniche isolate.

La multidisciplinarietà (ORL – Neurochirurgia – Oncologia pediatrica – Radiologia – Patologia) è determinante per una corretta diagnosi e per la preservazione funzionale.

Sono auspicabili registri multicentrici pediatrici italiani per migliorare la conoscenza epidemiologica e definire protocolli terapeutici condivisi.

Bibliografia

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. *WHO Classification of Tumors of the Central and Peripheral Nervous System, 5th Edition*. IARC, 2021.
2. Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C. *Peripheral nerve sheath tumors: update on classification, risk stratification, and molecular diagnostics*. Acta Neuropathol. 2023;146(2):143-165.
3. Miettinen M, Lasota J. *Histopathology of peripheral nerve sheath tumors in children*. Semin Diagn Pathol. 2022;39(5):300-312.
4. Matsumoto R, et al. *Pediatric intrinsic peripheral nerve tumors: clinical and imaging features*. J Neurosurg Pediatr. 2021;27:265-273.
5. Mueller S, et al. *Malignant peripheral nerve sheath tumors in children and adolescents: outcome analysis of 167 cases*. Pediatr Blood Cancer. 2019;66:e27698.
6. Blyth M, et al. *Peripheral nerve sheath tumors of the brachial plexus in children*. Childs Nerv Syst. 2024;40(5):1021-1029.
7. Stangherlin P, et al. *Pediatric head and neck peripheral nerve sheath tumors: a multidisciplinary challenge*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2022;160:111299.
8. Thawait SK, et al. *MR neurography of pediatric peripheral nerve lesions*. Radiographics. 2023;43(2):E1-E20.
9. Zampa V, et al. *High-resolution MRI in evaluation of head and neck nerve sheath tumors*. Eur Radiol. 2024;34(6):3987-4002.
10. Bianchi S, Martinoli C. *Ultrasound of peripheral nerves in children*. Eur J Radiol. 2022;156:110492.
11. Mupparapu M, et al. *Imaging characteristics of parotid schwannoma: review of literature*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2021;132(4):456-463.
12. Gantous A, et al. *Surgical management of parapharyngeal and parotid nerve sheath tumors*. Laryngoscope. 2023;133(1):83-92.
13. Hornigold R, et al. *Management of parapharyngeal space schwannomas in children: a surgical perspective*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020;134:110050.
14. Upile T, et al. *Facial nerve schwannoma: surgical options and outcomes*. Otol Neurotol. 2023;44(2):212-220.
15. Bassiouni H, et al. *Surgical resection of head and neck MPNSTs: oncologic and functional outcomes*. Head Neck. 2024;46(5):1139-1148.
16. Conticello S, et al. *Tumori rari del sistema nervoso periferico nel distretto cervico-facciale pediatrico*. Acta Otorhinol Ital. 2024;44(3):211-220.
17. Carli M, et al. *Pediatric MPNST: experience of the Italian Soft Tissue Sarcoma Committee*. Pediatr Blood Cancer. 2022;69(1):e29091.
18. Spunt SL, et al. *Pediatric sarcomas of peripheral nerve sheath origin: results from the Children's Oncology Group*. Cancer. 2023;129(8):1423-1434.
19. Koscielniak E, et al. *Chemotherapy in malignant peripheral nerve sheath tumors of childhood: a multicenter experience*. Eur J Cancer. 2021;147:155-164.
20. Kolberg M, et al. *Molecular alterations in MPNSTs: implications for targeted therapy*. Front Oncol. 2024;14:1120509.
21. Marchioni D, et al. *Rehabilitation after facial and vagal nerve injury in pediatric*

- surgery*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023;280(6):2625-2636.
22. Cazzador D, et al. *Long-term functional outcomes after pediatric nerve sheath tumor surgery in the head and neck*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2024;171(4):899-908.
23. Rinaldi V, et al. *Voice and swallowing rehabilitation following resection of vagal schwannoma in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2025;167:112075.

CAPITOLO 16

Tumori Cerebrali

Tumori Cerebrali (<i>Antonella Bua, Giada Del Baldo, Giovanna Stefania Colafati, Angela Mastronuzzi, Andrea Carai</i>)	255
Introduzione	255
Fattori di Rischio e Sindromi Predisponenti	256
Classificazione WHO 2021	257
Diagnosi	258
Principi di Trattamento Chirurgico	259
Principi di Trattamento Medico	264
Medulloblastoma	266
Tumori Gliali	269
Gliomi di Basso Grado (LGG)	269
Gliomi di Alto Grado (HGG)	272
Ependimomi	274
Tumori Rari	276
Follow-up	277
Bibliografia	282

TUMORI CEREBRALI

Antonella Bua¹, Giada Del Baldo², Giovanna Stefania Colafati⁴, Angela Mastronuzzi^{2,3}, Andrea Carai¹

¹ *U.O.C. Neurochirurgia, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

² *Area Clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Ematopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

³ *Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore*

⁴ *U.O.S. Neuroradiologia Oncologica e Diagnostica Avanzata, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

INTRODUZIONE

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) sono i tumori solidi più frequenti dell'età pediatrica. Secondi per incidenza solo alle leucemie, rappresentano il 26% di tutti i tumori pediatrici, con una distribuzione eterogenea per tipologia istologica, localizzazione e comportamento biologico. L'incidenza varia tra le diverse fasce di età e gruppi etnici, con una maggiore prevalenza tra i bambini sotto i 10 anni.

Secondo il CBTRUS *Statistical Report* più recentemente pubblicato, l'incidenza annuale di tumori primitivi del SNC in età pediatrica (0-19 anni) negli Stati Uniti è pari a circa 6,5 casi per 100.000, con un'incidenza leggermente più alta nei maschi rispetto alle femmine. In Italia, si registrano circa 350-400 nuovi casi all'anno nella fascia 0-15 anni. La maggior parte dei tumori cerebrali pediatrici si manifesta prima dei 10 anni, con un picco di incidenza tra i 5 e i 10 anni.

L'aggiornamento della classificazione WHO rilasciato nel 2021 (CNS5) ha integrato alla valutazione istologica, la caratterizzazione molecolare dei tumori SNC, scorporando per la prima volta i tumori pediatrici rispetto ai tumori dell'adulto, riconoscendone quindi le caratteristiche peculiarità indipendentemente dall'età anagrafica dei pazienti. In questo contesto, un numero sempre maggiore di adolescenti e giovani adulti (AYA) riceve una diagnosi di neoplasia del SNC tipicamente pediatrica. La caratterizzazione molecolare migliora la capacità di stratificazione prognostica dei pazienti e quindi guida in maniera significativa il trattamento. Inoltre, la combinazione di metodiche avanzate di imaging neuroradiologico e analisi molecolari, quali il profilo di metilazione del DNA, ha permesso di migliorare sensibilmente l'accuratezza diagnostica e l'individuazione di bersagli terapeutici specifici.

La gestione dei tumori cerebrali in età pediatrica richiede un approccio multidisciplinare integrato, che coinvolga una rete di specialisti per affrontare le complesse esigenze diagnostiche, terapeutiche e di supporto del paziente e della sua famiglia. Tale modello di cura si fonda sulla collaborazione sinergica tra neurochirurghi, neuro-oncologi pediatrici, radioterapisti, protonterapisti, neurologi, neuroradiologi, patologi, genetisti, psicologi, neuropsicologi, fisioterapisti, logopedisti, disfagisti, infermieri dedicati e altri professionisti che entrano in gioco nelle differenti fasi del trattamento o degli effetti delle terapie.

Nonostante i progressi significativi nella diagnosi e nel trattamento, che hanno elevato la sopravvivenza globale dei pazienti pediatrici con tumori del SNC intorno al 70%, queste neoplasie restano una delle principali cause di mortalità e morbidità a lungo termine in età pediatrica. La gestione ottimale richiede pertanto un costante sforzo multidisciplinare e innovativo volto a superare le sfide diagnostiche, terapeutiche e riabilitative ancora aperte, con l'obiettivo di migliorare ulteriormente la qualità e la durata della vita dei pazienti.

FATTORI DI RISCHIO E SINDROMI PREDISPONENTI

L'eziologia dei tumori del SNC dell'età pediatrica è complessa e multifattoriale ma ancora oggi non ben definita.

Diversi fattori genetici e ambientali sono stati associati a un rischio aumentato di sviluppo di tumori del SNC. Tra i fattori ambientali, l'esposizione a radiazioni ionizzanti quali quelle erogate per un trattamento radiante, è associata a un maggior rischio, dose-dipendente, di sviluppare tumori SNC, in particolare seconde neoplasie quali meningiomi e gliomi, con un periodo di latenza stimato di 7–9 anni rispetto all'esposizione.

Dal punto di vista genetico, circa il 10% dei tumori cerebrali infantili insorge in pazienti affetti da sindromi ereditarie da predisposizione a tumori (CPS), condizioni complesse determinate da mutazioni germinali in geni oncosoppressori o regolatori delle vie di riparazione del DNA. Numerose sono le CPS associate a neoplasie del SNC in età pediatrica. Tra le più comuni distinguiamo:

- Neurofibromatosi tipo 1 (NF1) — causata da mutazioni del gene NF1, determina deregolazione della via RAS/MAPK e segni fenotipici caratteristici quali macchie caffè-au-lait, noduli di Lisch e dismorfismi scheletrici. I pazienti presentano un rischio aumentato di manifestare gliomi di basso grado, in particolare gliomi ottico-diencefalici.
- Neurofibromatosi tipo 2 (NF2) — dovuta a mutazioni del gene NF2, che codifica la proteina merlina, predispone a schwannomi vestibolari bilaterali, meningiomi e ependimomi. L'esordio clinico si verifica più spesso in età adolescenziale e giovane adulta.
- Sclerosi tuberosa (TSC) — è una sindrome genetica causata da mutazioni nei geni TSC1 e TSC2 che determinano la formazione di proliferazioni atipiche e neoplasie multiple del SNC, quali i tubercoli cortico-sottocorticali, i noduli subependimali e gli astrocitomi gigantocellulari.
- Sindrome di Li-Fraumeni (LFS) — causata da mutazioni germinali del gene TP53, comporta un altissimo rischio di tumori maligni con istologie e sedi differenti, inclusi gliomi di alto grado, sarcomi primitivi del SNC e medulloblastomi. La sindrome di Li-Fraumeni è caratterizzata da un'elevata penetranza e richiede programmi di sorveglianza intensivi e personalizzati.
- Sindrome di Gorlin (Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome) — legata a mutazioni nei geni *PTCH1* o *SUFU*, è fortemente associata a medulloblastomi del sottotipo SHH, istologicamente definite come desmoplastico o a estensiva nodularità. Include

anche manifestazioni cutanee e scheletriche tipiche, rendendo necessaria una sorveglianza combinata dermatologica e neurologica.

- Deficienza del mismatch repair (MMR) / sindrome di Lynch / CMMRD — dovuta a mutazioni bialleliche nei geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, determina instabilità microsatellitare elevata e predisposizione a vari tumori cerebrali, inclusi medulloblastomi e gliomi con elevata instabilità genomica.
- Sindrome da tumore atipico teratoide/rabdoide (RTPS1 e RTPS2) — causata rispettivamente da mutazioni nei geni *SMARCB1* e *SMARCA4*, associata a tumori atipici teratoidi rabdoidi (ATRT), un sottogruppo di tumori embrionari a prognosi severa e a esordio precoce.
- Sindrome di Turcot — combina la poliposi adenomatosa familiare associata a mutazioni *APC* o deficit MMR e rappresenta un importante fattore di rischio per medulloblastomi, in particolare appartenenti al sottogruppo WNT e gliomi di alto grado.
- Sindrome DICER1 — determinata da mutazioni germinali del gene *DICER1*, coinvolto nella biogenesi dei microRNA, predispone a diverse neoplasie pediatriche tra i quali pineoblastomi. La penetranza variabile richiede sorveglianza multisistemica personalizzata.
- Mutazioni del gene *RB1* — responsabili della *retinoblastoma family of cancer predisposition*, comportano un rischio elevato non solo per il retinoblastoma bilaterale, ma anche per sarcomi e tumori del SNC, in particolare pinealoblastomi e gliomi.
- Mutazioni in *BRCA2*, *PALB2* e altri geni di riparazione del DNA — recentemente correlate a un'aumentata incidenza di medulloblastomi.

La diagnosi delle sindromi di predisposizione richiede una valutazione genetica specialistica, supportata da tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS), analisi fenotipica accurata e approfondimento del pedigree familiare. L'identificazione precoce di tali condizioni consente programmi di sorveglianza mirata, strategie di prevenzione personalizzate e terapie adattate al profilo molecolare specifico del tumore e della predisposizione genetica, con potenziale impatto migliorativo significativo sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita dei pazienti pediatrici.

CLASSIFICAZIONE WHO 2021

La classificazione dei tumori del SNC, inizialmente basata solo su caratteristiche istologiche e *grading* I-IV, si è evoluta negli ultimi decenni integrando dati molecolari per migliorare diagnosi e prognosi, con la WHO quinta edizione (2021) che introduce numeri arabi, “*grading within tumor-type*” e prevalenza del profilo molecolare in caso di discordanza tra fenotipo e genotipo, affiancando per la prima volta una classificazione specifica per i tumori pediatrici che riconosce le loro peculiarità biologiche, genetiche e cliniche.

La classificazione WHO CNS5 ha introdotto cambiamenti sostanziali nella tassonomia dei tumori pediatrici del SNC, con una forte integrazione tra dati istologici e molecolari (**Tabella 1**). I gliomi pediatrici sono ora distinti in “*pediatric-type diffuse low-grade gliomas*”

e “*pediatric-type diffuse high-grade gliomas*”, definiti da alterazioni genetiche specifiche (es. a carico di H3, IDH, MAPK pathway), che guidano la prognosi e la scelta terapeutica. Per esempio, la presenza di mutazione BRAF V600E nei gliomi di basso grado consente l'uso di terapie target come dabrafenib e trametinib, con risultati superiori rispetto alla chemioterapia (CT) tradizionale. La classificazione degli ependimomi integra la localizzazione anatomica, distinguendo le forme che interessano la fossa cranica posteriore (PFE A e B) rispetto alle localizzazioni emisferiche o midollari e le alterazioni molecolari (fusioni RELA, YAP1), con impatto sulla stratificazione del rischio e sul follow-up. Per i tumori embrionali, il termine “PNET” (tumori neuroectodermici primitivi) è stato abolito e sostituito da una tassonomia basata su entità molecolari:

- Medulloblastomi (suddivisi in 4 sottogruppi principali: WNT, SHH, non-WNT/non-SHH a loro volta suddivisi in rapporto alle ulteriori alterazioni molecolari associate).
- Tumore embrionario formante rosette multistratificate – ETMR (definito da amplificazione C19MC o alterazione DICER1)
- Neuroblastoma centrale caratterizzato da attivazione di FOXR2
- Tumori da alterazioni di BCOR
- AT/RT (a loro volta suddivisi in 4 sottogruppi molecolari: SHH, TYR, MYC e SMARCA4).

La diagnosi è ora “integrata” e “*layered*”, includendo istologia, immunoistochimica e profilo molecolare, per una migliore stratificazione prognostica e arruolamento nei trial clinici. Queste modifiche riflettono la crescente importanza della biologia molecolare nella pratica neuro-oncologica pediatrica e sono fondamentali per la gestione multidisciplinare e personalizzata dei pazienti.

DIAGNOSI

I sintomi iniziali dei tumori cerebrali pediatrici variano in base a sede ed età del paziente e, rispetto agli adulti, i bambini mostrano maggiore capacità di compenso, con diagnosi spesso in fase di scompenso. La cefalea, il vomito, il rallentamento ideomotorio e i disturbi dell'equilibrio costituiscono la triade più frequente, riflettendo ipertensione intracranica, talvolta associata a idrocefalo. I segni neurologici aggiuntivi dipendono dalla localizzazione: nella fossa cranica posteriore prevalgono atassia, nistagmo, diplopia, disturbi motori, asimmetrie facciali, ipoacusia e disfagia; nei tumori sovratentoriali compaiono deficit focali come paresi, crisi epilettiche, afasia, deficit visivi e riduzione della destrezza motoria; le neoplasie ventricolari causano spesso idrocefalo con minori segni focali; i tumori della linea mediana determinano disturbi visivi, deficit endocrini e segni di ostruzione liquorale, talvolta associati alla sindrome di Parinaud. L'età influenza il quadro clinico: nei bambini <4 anni predominano segni di ipertensione intracranica, tensione fontanellare, macrocrania, irritabilità, vomito, ritardo o regressione delle acquisizioni neuro-psico-motorie e deviazione del capo; tra 4 e 11 anni prevale la triade classica con disturbi visivi, di equilibrio e crisi epilettiche; oltre gli 11 anni si osservano gli stessi sintomi con aggiunta di alterazioni della pubertà. Il quadro complessivo dipende quindi sia dalla sede tumorale sia dall'età, determinando scenari clinici specifici.

Una volta delineato il sospetto di tumore del SNC sulla base della valutazione clinica, è necessario procedere con indagini radiologiche mirate per confermare la diagnosi, definire l'estensione della lesione e pianificare eventuali interventi terapeutici. La tomografia assiale computerizzata (TAC) rappresenta spesso il primo esame disponibile, offrendo una valutazione rapida della morfologia della lesione, della densità tissutale e della presenza di calcificazioni o necrosi e permettendo di identificare eventuali urgenze come idrocefalo o emorragie. Tuttavia, per una caratterizzazione più accurata dei tumori, la risonanza magnetica (RM) costituisce lo standard diagnostico. Le sequenze convenzionali T1, T2, FLAIR e quelle con mezzo di contrasto permettono di delineare con precisione i margini delle lesioni e di identificare eventuali infiltrazioni dei tessuti circostanti. Negli ultimi anni, l'impiego di tecniche avanzate di RM ha notevolmente ampliato la capacità diagnostica. La spettroscopia consente di analizzare il profilo metabolico delle lesioni. Le immagini pesate in diffusione (DWI) e la perfusione forniscono informazioni quantitative sulla cellularità e sulla vascolarizzazione del tumore, utili per la classificazione e la pianificazione terapeutica. Tecniche emergenti come la PET integrano dati funzionali e anatomici, migliorando l'identificazione di aree tumorali attive e il monitoraggio della risposta ai trattamenti.

Oltre all'imaging, l'esame del liquor cerebrospinale riveste un ruolo cruciale nella stadiazione dei tumori pediatrici del SNC, consentendo di rilevare la diffusione leptomeningea e la presenza di cellule tumorali. Le metodiche tradizionali si basano sull'analisi citologica, mentre le più recenti tecniche molecolari, come l'NGS e la ricerca di DNA tumorale circolante, permettono di identificare alterazioni genetiche specifiche e di monitorare in maniera più sensibile la progressione della malattia.

Nonostante i progressi delle tecniche di imaging e delle analisi del liquor, la conferma diagnostica definitiva si ottiene solo mediante esame istologico; per questo motivo, l'intervento chirurgico rappresenta un cardine imprescindibile sia per la diagnosi che come trattamento dei tumori pediatrici del SNC.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO

La resezione chirurgica rappresenta la prima fase del trattamento nella stragrande maggioranza delle neoplasie cerebrali pediatriche. Gli obiettivi del trattamento chirurgico sono sostanzialmente tre: gestione dei disturbi della dinamica liquorale, raccolta di materiale patologico per circostanziare la diagnosi integrata isto-molecolare, citoriduzione.

Gestione dei disturbi della dinamica liquorale.

La strategia nella gestione dell'idrocefalo dipende dallo specifico scenario clinico e dall'esperienza del centro ove avviene il trattamento. In linea generale sono possibili tre differenti approcci: risoluzione del disturbo della dinamica liquorale mediante resezione della neoplasia, terzo ventricolo cisternostomia endoscopica, posizionamento di derivazione ventricolo-peritoneale.

La resezione diretta della neoplasia assicura la conseguente stabile risoluzione dell'idrocefalo nel 80% dei casi. Per tale motivo è l'approccio di scelta in molti casi.

Tuttavia, va specificato che affrontare la resezione chirurgica in presenza di un disturbo della dinamica liquorale non trattato comporti un aumento del rischio chirurgico, per la tensione delle strutture cerebrali. Per tale motivo, laddove non sia ottenibile una precoce detensione intraoperatoria, ad esempio mediante precoce drenaggio di una componente lesionale cistica o apertura intraoperatoria precoce delle vie liquorali, è possibile ottenere la detensione attraverso il posizionamento intraoperatorio di un catetere di derivazione liquorale esterna temporaneo. Questo approccio, associato o meno alla permanenza precauzionale del catetere nell'immediato periodo post-operatorio, consente l'ottimale gestione della fase resettiva senza i rischi associati ad un approccio chirurgico in condizioni di ipertensione intracranica.

Diverse esperienze suggeriscono tuttavia la possibilità di far precedere la fase resettiva da una procedura di diversione liquorale, sia endoscopica che tradizionale. La terzo ventricolo cisternostomia endoscopica, in particolare, si è dimostrata utile ai fini della risoluzione intraoperatoria di un quadro di idrocefalo sintomatico ed è protettiva rispetto alla persistenza di idrocefalo post-resettivo nelle neoplasie della fossa cranica posteriore. Presso il nostro centro viene comunemente adottata con beneficio, in associazione con il posizionamento di un catetere ventricolare connesso a *reservoir* sottocutaneo, da utilizzare in caso di recidiva dell'idrocefalo, a garanzia della sicurezza del paziente nel post-operatorio e a semplificare una eventuale procedura di derivazione ventricolo-peritoneale che si rendesse necessaria nel post-operatorio. Sebbene questo approccio non sia universalmente condiviso, il profilo di sicurezza dell'impianto di tale presidio è stato confermato anche da esperienze di altri Centri.

I vantaggi di una diversione liquorale preoperatoria sono particolarmente evidenti nei casi in cui una rilevante quota dei sintomi clinici dipendano dall'idrocefalo e laddove questa sia tecnicamente eseguibile senza problemi, ovvero nelle ostruzioni della regione acqueduttale e del IV ventricolo. Quando questa strategia sia percorribile, è possibile differire il completamento diagnostico neuroradiologico e clinico e consentire la valutazione elettiva del caso da parte del team multidisciplinare per la definizione della strategia chirurgica più appropriata.

La valutazione della probabilità di successo della diversione liquorale endoscopica è stata oggetto di diversi studi e sono disponibili delle scale di valutazione che permettano di prevederla sia in fase prechirurgica che intraoperatoria.

Riva-Cambrin et al. hanno introdotto uno score denominato "*Canadian preoperative prediction rule for hydrocephalus*" nel tentativo di identificare i fattori preoperatori predittivi la necessità di una diversione liquorale permanente dopo la chirurgia resettiva.

I fattori più importanti sono:

- età inferiore ai due anni (3 punti)
- presenza di metastasi cerebrali (3 punti)
- segni radiologici di idrocefalo moderato o grave (2 punti)
- presenza di papilledema, o edema transependimale nella versione modificata (1 punto)
- Un punto aggiuntivo viene assegnato in caso di sospetto medulloblastoma.

I bambini con un punteggio basso, definito inferiore a 5, su un totale di 10, possono essere osservati clinicamente e sottoposti a resezione del tumore programmata. Nei bambini con punteggio elevato, la probabilità di necessità di una diversione liquorale definitiva è molto elevata, pertanto si preferisce l'esecuzione di una terzo-ventricolo-cisternostomia endoscopica prima della resezione.

Elementi intraoperatori di una ventricolostomia endoscopica soddisfacente sono identificati dalla valida pulsatilità dei margini della stomia e dalla visualizzazione della arteria basilare "nuda" ovvero priva di membrane aracnoidee. La presenza di fitte aderenze aracnoidee prepontine costituisce, invece, un segno di probabile inefficacia della procedura.

La derivazione ventricolo-peritoneale rappresenta una valida alternativa in tutti i casi in cui sia necessario procedere ad una diversione liquorale definitiva ed esista una controindicazione alla procedura endoscopica o laddove la probabilità di successo di quest'ultima sia basso. La presenza di disseminazione di malattia non rappresenta una controindicazione, sebbene debba essere considerata una maggiore probabilità di malfunzione di shunt e di potenziale disseminazione peritoneale di malattia.

Tra le condizioni di idrocefalo secondarie a neoplasia cerebrale, merita di essere discussa quella dovuta alla presenza di una lesione a cellule germinali. Laddove la diagnosi sia possibile mediante criteri neuroradiologici o attraverso la biopsia liquida, un precoce trattamento chemioterapico può essere sufficiente ad assicurare la cospicua citoriduzione della lesione espansiva con risoluzione non chirurgica dell'idrocefalo, se paucisintomatico.

Raccolta di materiale patologico.

La fase chirurgica rappresenta un momento irripetibile dal punto di vista diagnostico per quanto concerne la possibilità di raccolta di materiale patologico ai fini della sua caratterizzazione istologica e molecolare. Esiste un ampio consenso rispetto alla necessità di creare specifici protocolli di raccolta e gestione dei campioni, che consentano sia l'esecuzione di tutte le indagini diagnostiche necessarie che la criopreservazione del materiale per eventuali usi futuri, alla disponibilità di nuove tecniche. Sono altresì incoraggiate le iniziative di condivisione su scala nazionale ed internazionale, al fine di facilitare iniziative di ricerca che permettano l'avanzamento delle conoscenze ed il miglioramento delle cure in questo ambito.

Per tali motivi è fortemente consigliata la centralizzazione dei casi verso Centri che possano assicurare queste possibilità sin dalla fase della resezione chirurgica, fatta salva la necessità impellente di stabilizzare il quadro clinico dei piccoli pazienti.

Resezione chirurgica.

La resezione chirurgica massimale rappresenta il primo passo terapeutico nella maggior parte delle neoplasie del SNC dell'età pediatrica. Il vantaggio prognostico di una resezione chirurgica completa è stato ampiamente dimostrato nella maggior parte degli istotipi. In linea generale, tale vantaggio varia nel senso di rappresentare il principale elemento legato alla guarigione nelle neoplasie a basso grado di malignità e all'estensione della sopravvivenza nelle neoplasie di alto grado. L'estensione della resezione va tuttavia adattata

al profilo di rischio funzionale legato alla chirurgia, non essendo accettabile una morbidità a lungo termine. A questo riguardo esistono scenari dicotomici ma sostanzialmente sovrapponibili dal punto di vista del chirurgico. Mentre nelle lesioni di basso grado l'obiettivo del trattamento è universalmente volto alla preservazione della funzione neurologica e quindi non contempla manovre chirurgiche che determinino l'insorgenza di deficit neurologici permanenti, nelle neoplasie di alto grado una morbidità, anche temporanea, rappresenta uno degli elementi legati al peggioramento della prognosi di vita per l'impatto detrimentalmente sulla praticabilità delle terapie adiuvanti successive.

Per tali motivi è stato sviluppato il concetto di resezione massima sicura, ovvero della più estesa resezione chirurgica perseguibile a fronte del contenimento del rischio funzionale. Purtroppo, la gestione di tale rischio è estremamente complessa, anche in Centri di comprovata esperienza tecnica e con le migliori tecnologie di assistenza alla chirurgia disponibili.

Esistono specifiche condizioni nelle quali, tuttavia, una resezione chirurgica non sia raccomandabile per l'invariabile impatto funzionale post-operatorio. Tra queste giova ricordare le neoplasie ottico-diencefaliche, le neoplasie gliali diffuse della linea mediana ad epicentro pontino, alcune neoplasie a cellule germinali. Il ruolo del chirurgo in questi casi rimane confinato, al più, all'esecuzione di procedure biotiche volte a confermare la diagnosi e a dettagliare le caratteristiche molecolari delle neoplasie, anche al fine di consentire l'offerta di approcci terapeutici adiuvanti innovativi.

Accanto alla tradizionale metodica biotica microchirurgica va sempre considerata la possibilità di alternative meno invasive basate su tecniche endoscopiche e di agobiopsia, eventualmente assistite da sistemi robotici.

Tra le tecniche e gli ausili tecnologici a disposizione per ridurre l'impatto funzionale della resezione chirurgica ricordiamo la neuronavigazione, la disponibilità di imaging intraoperatorio, il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio (IOM) e la chirurgia guidata da traccianti fluorescenti.

Neuronavigazione.

Rappresenta una tecnica attraverso la quale è possibile sfruttare le immagini neuroradiologiche volumetriche del singolo paziente per ricostruire un modello virtuale tridimensionale. Nella fase chirurgica, l'utilizzo di specifici sistemi di puntamento permette di correlare il modello volumetrico virtuale con quello intracranico del paziente e consentire al chirurgo di orientarsi nel campo operatorio. I sistemi di neuronavigazione attualmente disponibili consentono la coregistrazione di diversi modelli anatomici e funzionali, permettendo la localizzazione in vivo di mappe funzionali ottenute da metodiche di imaging avanzato (modelli vascolari, trattografie, e mappe funzionali motorie e del linguaggio). La disponibilità di questi sistemi ha completamente rivoluzionato la pratica neurochirurgica permettendo la pianificazione chirurgica e l'esecuzione di approcci chirurgici mininvasivi e personalizzati, a vantaggio della riduzione dell'impatto funzionale ed estetico della procedura chirurgica.

Più recentemente sono disponibili applicazioni che consentono la pianificazione delle procedure utilizzando visualizzazione in realtà virtuale ed aumentata, consentendo al

chirurgo di familiarizzare con lo scenario tridimensionale chirurgico che dovrà affrontare e contribuendo alla valutazione di una più estesa gamma di dettagli anatomici rilevanti per la scelta dell'approccio chirurgico ottimale.

Il limite di queste metodiche risiede nell'errore di base legato a specifiche metodiche di acquisizione di immagine. Sostanzialmente, un dato incerto o inesatto ricavato dalle neuroimmagini fornisce un elemento fallace anche in sede di navigazione intraoperatoria. Inoltre, la variazione geometrica delle strutture intracraniche conseguente alla deliquorazione o alla progressiva resezione chirurgica genera un fenomeno noto come "brain shift" che rende poco affidabile la localizzazione delle strutture mediante la neuronavigazione che rimane basata sui dati prechirurgici.

Imaging intraoperatorio.

Per superare i limiti legati alla progressiva perdita di precisione dei sistemi di neuronavigazione sono stati sviluppati dei sistemi di acquisizione di immagini intraoperatorie che potessero consentire di aggiornare il chirurgo rispetto al reale scenario anatomico in corso di resezione della neoplasia.

I due approcci più diffusi si avvalgono dell'utilizzo di risonanza magnetica intraoperatoria e di ecografia intraoperatoria. Ognuna delle due metodiche mostra degli specifici vantaggi e svantaggi. Se da un lato la risonanza magnetica offre un dettaglio anatomico insuperabile e la possibilità di aggiornare i sistemi di navigazione con l'imaging ottenuto, dall'altro rappresenta una soluzione estremamente costosa e che aumenta in maniera significativa la complessità procedurale per la necessità di ambienti e strumentazioni dedicate. L'uso dell'ecografia, d'altra parte, sebbene mostri dei limiti legati alla presenza di artefatti che rendano impossibile sondare specifici distretti anatomici, rappresenta una soluzione a basso impatto economico e di facile applicazione. La curva di apprendimento rispetto all'utilizzo dell'ecografia intraoperatoria è favorevole anche per il chirurgo ed è possibile effettuare acquisizioni seriate nel corso della procedura chirurgica, anche con possibilità di integrazione con i sistemi di navigazione e con l'utilizzo di mezzi di contrasto specifici la cui somministrazione è ripetibile nel corso della procedura.

Ad oggi, ferme restando le specificità discusse, non è emersa la superiorità di una metodica rispetto all'altra rispetto alla valutazione del residuo di malattia.

Monitoraggio neurofisiologico.

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio (IOM) si è affermato come metodica di ausilio alla resezione chirurgica in aree eloquenti per la massimizzazione della resezione ed il contenimento del rischio funzionale.

Il monitoraggio permette di valutare con continuità l'integrità delle vie polisynaptiche motorie e sensitive e di allertare il chirurgo rispetto a variazioni della soglia di stimolazione necessaria ad evocare le risposte attese, con comprovato valore prognostico funzionale post-operatorio. Nel mappaggio, invece, il chirurgo eroga uno stimolo diretto sulle strutture corticali o sottocorticali, con registrazione di potenziali evocati corrispondenti e contribuendo ad identificare le strutture eloquenti che devono essere risparmiate nel corso della resezione.

È stata altresì descritta la possibilità di monitorare l'integrità delle vie anatomiche correlate alla produzione ed alla comprensione linguistica, mediante l'utilizzo di potenziali cortico-corticali, anche in corso di anestesia generale.

Tutte queste metodiche permettono di confermare il dato funzionale ottenuto in fase prechirurgica dall'imaging o da metodiche neurofisiologiche di mappaggio non invasivo, tra cui la stimolazione magnetica transcranica navigata.

L'applicazione di queste metodiche nell'età pediatrica deve tuttavia tenere conto della progressiva mielinizzazione delle strutture cerebrali e risulta più difficoltosa e meno affidabile al di sotto dei 5 anni di età.

Una soluzione alternativa più affidabile ma decisamente più complessa è rappresentata dalla resezione chirurgica con risveglio intraoperatorio del paziente. Questo approccio ha il vantaggio di consentire la valutazione in tempo reale di funzioni neurologiche complesse tra cui il linguaggio e funzioni cognitive superiori ma con il limite della necessità di una adeguata collaborazione del paziente, non sempre possibile in età pediatrica. Tale metodica è presa in considerazione generalmente al di sopra dei nove anni di età e in presenza di adeguata equipe multidisciplinare con comprovata esperienza nel campo, comprendente neurochirurghi, anestesisti, neuropsicologi e neurofisiologi.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO MEDICO

Chemioterapia

La CT nei tumori cerebrali pediatrici rappresenta una strategia terapeutica fondamentale. I farmaci chemioterapici agiscono principalmente sulle cellule tumorali in rapida divisione. Questo determina l'arresto della crescita delle cellule e, infine, la loro morte. Il trattamento dei tumori cerebrali differisce da quello di altri tumori solidi per due motivi principali: l'accessibilità dei farmaci e la cinetica cellulare. La barriera emato-encefalica limita infatti l'ingresso di molti agenti chimici nel tessuto cerebrale sano, consentendo il passaggio solo a molecole di basso peso molecolare, liposolubili e poco ionizzate. Nei tumori cerebrali, tuttavia, è presente una "blood-tumor barrier" più permeabile, grazie a un network vascolare anomalo che può facilitare la penetrazione dei farmaci, sebbene la sua permeabilità vari tra pazienti e all'interno dello stesso tumore. La sensibilità alla CT dipende anche dalle caratteristiche intrinseche delle cellule tumorali: in generale, i tumori con elevata proliferazione rispondono meglio al trattamento.

La CT può essere somministrata in diversi modi: endovena, orale o direttamente nel sistema ventricolare tramite reservoir o puntura lombare. Può essere utilizzata come trattamento primario, quando chirurgia o radioterapia (RT) non sono possibili, per ridurre o rallentare la crescita del tumore; come trattamento adiuvante, dopo chirurgia o RT, per distruggere eventuali cellule tumorali residue; o, infine, a scopo palliativo, per alleviare i sintomi e migliorare la qualità della vita. Nei bambini più piccoli che non possono essere sottoposti a RT per i noti effetti collaterali, la CT ha un ruolo fondamentale nel controllare la malattia e nel ritardare il ricorso alla RT.

I farmaci impiegati variano in base al tipo istologico e al profilo molecolare del tumore e includono agenti alchilanti, derivati del platino, antimetaboliti e inibitori delle

topoisomerasi.

I più comuni effetti collaterali includono mielosoppressione (anemia, neutropenia, piastrinopenia), nausea e vomito, mucosite, alopecia e astenia. Possono inoltre verificarsi tossicità d'organo (epatica, renale, cardiaca o neurologica) e alterazioni della fertilità. Sebbene spesso transitori, questi effetti richiedono un attento monitoraggio clinico e un adeguato supporto terapeutico per mantenere la sicurezza e la qualità di vita del paziente.

Radioterapia

La RT è uno dei pilastri del trattamento dei tumori cerebrali pediatrici e consiste nell'utilizzo di radiazioni ad alta energia per distruggere le cellule tumorali. Può essere impiegata come trattamento principale quando la chirurgia non è possibile, ad esempio nei tumori localizzati in aree delicate come il tronco encefalico, o come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico per eliminare eventuali cellule residue e ridurre il rischio di recidiva o progressione. In alcuni casi, la RT viene combinata con la CT per aumentare l'efficacia terapeutica. Le modalità principali comprendono la RT focale e la RT craniospinale (CSI), scelte in base alla stadiazione e alla biologia del tumore.

I principali tipi di RT utilizzati nei bambini includono la RT conformazionale, che adatta il fascio alla forma del tumore; la RT stereotassica, indicata per tumori di piccole dimensioni e che permette di somministrare alte dosi mirate; e la protonterapia (PBT). Quest'ultima è una forma avanzata di irradiazione che utilizza fasci di protoni ad alta energia per colpire in modo preciso le cellule tumorali. A differenza dei fotoni, i protoni rilasciano la maggior parte della loro energia direttamente nel tumore, riducendo l'esposizione dei tessuti sani circostanti. Questo è particolarmente importante nei bambini, poiché permette di minimizzare il rischio di danni a lungo termine sul cervello e sul midollo spinale in sviluppo.

Gli effetti acuti più comuni della RT includono astenia, irritazione cutanea nell'area irradiata, nausea, alopecia localizzata. Gli effetti tardivi, più rari ma potenzialmente permanenti, comprendono deficit neurocognitivi, disturbi endocrini, vasculopatie, problemi di crescita e un rischio aumentato di secondi tumori.

Terapia target e immunoterapia

Negli ultimi anni, la terapia target e l'immunoterapia hanno rappresentato un'importante evoluzione nel trattamento dei tumori cerebrali pediatrici. La terapia target si basa sull'identificazione di alterazioni molecolari e mutazioni specifiche presenti nelle cellule tumorali, come alterazioni nelle vie di segnale intracellulare (es. MAPK, PI3K/AKT/mTOR) o espressione di recettori oncogenici. Farmaci mirati, come inibitori di tirosin-chinasi o molecole anti-angiogeniche, sono progettati per colpire queste alterazioni, riducendo la proliferazione tumorale e limitando i danni ai tessuti sani circostanti. Questo approccio ha permesso di sviluppare protocolli personalizzati, basati sul profilo molecolare del tumore, migliorando l'efficacia del trattamento e la tollerabilità nei bambini.

Parallelamente, l'immunoterapia mira a stimolare o modulare il sistema immunitario del paziente per riconoscere e distruggere le cellule tumorali. Strategie attualmente in studio

includono anticorpi monoclonali, vaccini tumorali, inibitori dei checkpoint immunitari e terapie cellulari come le CAR-T. Nei tumori cerebrali pediatrici, l'immunoterapia deve affrontare sfide specifiche, come la barriera emato-encefalica e un microambiente tumorale immunosoppressivo. Tuttavia, studi preclinici e trial clinici stanno dimostrando risultati promettenti.

La combinazione di terapia target e immunoterapia rappresenta una frontiera innovativa, con l'obiettivo di aumentare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita dei pazienti pediatrici, riducendo gli effetti collaterali dei trattamenti convenzionali.

MEDULLOBLASTOMA

Il medulloblastoma (MB) è una famiglia di neoplasie che origina nel cervelletto e rappresenta circa il 10%-20% di tutti i tumori cerebrali pediatrici. La prognosi è peggiore nei pazienti al di sotto dei 3 anni, in quelli con malattia metastatica, resezione parziale e in alcune sottoclassi istologiche e molecolari specifiche (**figura 1**). Tuttavia, grazie ai progressi nelle terapie multimodali, circa il 75% dei bambini affetti da MB raggiunge una sopravvivenza a lungo termine.

I sottotipi molecolari principali del MB pediatrico, definiti dalla classificazione WHO 2021 sono:

- WNT-attivato:
 - Incidenza: circa 10% dei medulloblastomi pediatrici
 - Età: più frequente nei bambini tra i 7 e i 14 anni
 - Prognosi: eccellente, con tassi di sopravvivenza a lungo termine superiori al 90%
 - Caratteristiche: mutazioni attivanti pathway WNT, pattern istologico classico prevalente
- SHH-attivato:
 - Incidenza: circa 10%-20%
 - Sottogruppi: TP53 wild-type TP53-mutato
 - Prognosi: favorevole nei wild-type, sfavorevole nei mutati o con amplificazione MYCN
 - Aspetti istologici: associati spesso a MB desmoplastico/nodulare (DN) o estensiva nodularità (MBEN)
- Gruppo 3:
 - Incidenza: circa 25%
 - Prognosi: sfavorevole, con tassi di sopravvivenza a 5 anni tra 20% e 30%
 - Caratteristiche: frequentemente associato ad amplificazioni MYC e istotipo anaplastico/grandi cellula (LCA), elevata tendenza a metastasi
- Gruppo 4:
 - Incidenza: circa 35%
 - Prognosi: intermedia, migliori rispetto al gruppo 3, con tassi di sopravvivenza a 5 anni tra 75% e 90%
 - Caratteristiche: meno evidente amplificazione MYC, meno metastasi rispetto al gruppo 3.

L'incidenza dei sottogruppi varia in base all'età e al sesso del paziente. La diagnosi del tipo di MB si basa sulla valutazione combinata di esami molecolari e istopatologici, poiché i profili genetici non corrispondono sempre ai pattern istologici. Per esempio, la maggior parte dei tumori WNT attivati presenta un pattern classico, mentre il sottotipo SHH è frequentemente associato a pattern desmoplastico/nodulare.

La maggior parte dei MB insorge sporadicamente, senza fattori di rischio ambientali noti. Tuttavia, una quota minoritaria dei casi è associata a sindromi genetiche ereditarie che conferiscono una predisposizione allo sviluppo del tumore. Tra queste, le più rilevanti sono la sindrome di Gorlin (causata da mutazioni germinali di PTCH1 o SUFU, associata al sottogruppo SHH), la sindrome di Li-Fraumeni (TP53), la sindrome di Turcot (APC), e la sindrome di Fanconi e di Nijmegen (difetti nei geni della riparazione del DNA).

Principi di neuroradiologia

Il neuroimaging riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi, nella stadiazione e nel follow-up del MB. La RM è la metodica di riferimento, in quanto consente una dettagliata valutazione della lesione primaria, della sua estensione e della possibile disseminazione leptomeningea. Il MB si presenta tipicamente come una massa solida della fossa cranica posteriore, spesso localizzata nel quarto ventricolo o in un emisfero cerebellare, con segnale eterogeneo, aree cistiche o necrotiche e restrizione della diffusione dovuta all'elevata cellularità. L'acquisizione di immagini T1 e T2 con e senza contrasto, estese anche al midollo spinale, è indispensabile per identificare eventuali metastasi lungo le meningi o nel canale spinale. Sequenze avanzate, come DWI, ADC mapping e spettroscopia, possono fornire informazioni aggiuntive sulla composizione tissutale e contribuire alla distinzione tra sottotipi molecolari. Recentemente, l'applicazione di tecniche di intelligenza artificiale e radiomica sta aprendo nuove prospettive per la caratterizzazione non invasiva del profilo molecolare e la stratificazione del rischio nei pazienti affetti da MB.

Principi di chirurgia

La resezione chirurgica rappresenta un elemento di fondamentale importanza dell'economia del trattamento del MB.

Al momento della diagnosi l'idrocefalo è presente in circa il 90% dei casi e può richiedere un trattamento immediato per consentire la prosecuzione della stadiazione pre-chirurgica. L'entità della resezione chirurgica nel MB rappresenta un tema di grande attualità. Storicamente l'obiettivo della chirurgia era quello di consentire l'asportazione completa della lesione (*gross total resection*) o con residuo di malattia inferiore a 1.5 cm² (*near total resection*), sulla base di un aumento del rischio conferito dalla presenza di residuo di malattia più cospicuo. Più recentemente, la stratificazione del rischio basata sui dati molecolari suggerirebbe una minor rilevanza dell'entità del residuo chirurgico rispetto alla prognosi. D'altra parte, la morbidità della chirurgia, con elevati tassi di sindrome del mutismo post-operatorio associata a compromissione motoria, cognitiva ed affettiva, hanno imposto l'esplorazione di nuove strategie chirurgiche, ivi compresa la possibilità

di evitare una eccessiva aggressività in presenza di malattia infiltrante pareti del IV ventricolo (*subtotal resection*).

Ad oggi, tuttavia, non è stata dimostrata con sufficiente solidità scientifica l'equivalenza prognostica della resezione incompleta rispetto a quella pari o superiore alla *near total resection* e gli sforzi della comunità scientifica si sono concentrati sui fattori, sostanzialmente legati alla chirurgia, che mostrano una correlazione con l'aumento di insorgenza di complicanze e disabilità a lungo termine. Tra questi ricordiamo specifiche scelte tecniche che riducano l'impatto della manipolazione chirurgica sulle strutture del IV ventricolo e l'esecuzione delle procedure chirurgiche presso Centri specializzati nel trattamento dei pazienti pediatrici ad alto volume chirurgico.

La resezione chirurgica mantiene anche un impatto prognostico in caso di recidiva, specialmente in presenza di malattia localizzata o con localizzazione principale di cospicue dimensioni che possa condizionare la presenza di deficit neurologici o il deterioramento clinico del paziente in breve tempo. Naturalmente, ancor più che al momento della diagnosi, il rischio di morbidità chirurgica deve essere attentamente valutato e opportunamente mitigato.

Trattamento

Il trattamento standard per i pazienti con MB prevede la chirurgia di resezione, seguita da CSI e CT, con intensità adattata in base al rischio. Questa combinazione garantisce una sopravvivenza a lungo termine del 60–80%, in base alla classe di rischio.

La RT rappresenta un elemento cardine del trattamento multimodale del MB, essenziale per il controllo loco-regionale e per l'eradicazione di eventuali cellule tumorali disseminate nel SNC. La CSI costituisce lo standard per tutti i pazienti, indipendentemente dal sottotipo molecolare, con dosi adattate al rischio clinico, seguito da un boost locale sulla fossa posteriore o sul residuo tumorale. L'impiego di tecniche conformazionali avanzate, come IMRT o protonterapia, consente di massimizzare l'efficacia terapeutica riducendo la tossicità a lungo termine, mentre la personalizzazione dei protocolli in base al sottotipo molecolare sta emergendo come strategia per ottimizzare il bilancio tra guarigione e conservazione della funzione neurologica.

La CT costituisce uno dei pilastri fondamentali nella gestione del MB, integrandosi con chirurgia e RT nell'ambito di approcci multimodali. La strategia terapeutica varia in base all'età del paziente e al profilo di rischio clinico (**Tabella 2**), con l'obiettivo di massimizzare la sopravvivenza e ridurre la tossicità a lungo termine. Gli agenti più comunemente impiegati comprendono cisplatino, carboplatino, lomustina, vincristina, ciclofosfamide, etoposide e metotrexato ad alte dosi, spesso combinati in schemi multi-agent ciclici.

Nei pazienti sotto i 3-5 anni si cerca di evitare la CSI per i noti rischi ad essa correlati. Anche in questa categoria di soggetti la stratificazione del rischio è molto importante per adattare il trattamento (**Tabella 3**). Diversi studi hanno dimostrato che la CT ad alte dosi seguita da trapianto autologo di cellule staminali (HDCT/ASCT) oppure schemi terapeutici comprendenti metotrexato intraventricolare hanno migliorato la sopravvivenza riducendo al contempo l'esposizione precoce alla RT.

TUMORI GLIALI

Nella classificazione WHO 2021, i gliomi vengono suddivisi in categorie specifiche: gliomi diffusi dell'adulto (che rappresentano la maggior parte dei tumori cerebrali primari in età adulta), gliomi diffusi pediatrici a basso grado (con prognosi generalmente favorevole) e gliomi diffusi pediatrici ad alto grado (con prognosi sfavorevole). Oltre a queste categorie, si distinguono i gliomi astrocitari circoscritti (caratterizzati da una crescita localizzata), i tumori glioneuronali e neuronali.

L'integrazione tra esame istopatologico e caratterizzazione molecolare dei gliomi, secondo la classificazione WHO CNS5, rappresenta lo standard di riferimento. L'analisi genetica e molecolare completa l'esame istologico, fornendo informazioni diagnostiche e prognostiche aggiuntive, migliorando l'accuratezza diagnostica e agevolando la scelta terapeutica e l'inserimento nei trial clinici.

GLIOMI DI BASSO GRADO (LGG)

I gliomi pediatrici di basso grado (pLGG) rappresentano i tumori del SNC più comuni nell'infanzia. Negli ultimi dieci anni, una maggiore comprensione della loro storia naturale ha dimostrato che la maggior parte dei pazienti sopravvive fino all'età adulta. Per questo motivo, i pLGG sono oggi considerati una malattia cronica, con crescente attenzione agli esiti funzionali e alla riduzione delle morbidità a lungo termine, per migliorare la qualità della vita.

I pLGG rappresentano il 30–40% di tutti i tumori pediatrici del SNC e comprendono un gruppo eterogeneo di neoplasie, tra cui gliomi di grado 1 e 2, tumori neuronali e glioneuronali. Le sedi di localizzazione più comuni sono il cervelletto, seguite dagli emisferi cerebrali, le strutture profonde della linea mediana, le vie ottiche e il tronco encefalico.

La WHO 2021 raccomanda un approccio diagnostico integrato e stratificato, che includa: sede del tumore, diagnosi istologica e molecolare, classificazione istopatologica, grado del tumore e informazioni molecolari (**Tabella 1**).

Dal punto di vista molecolare, i pLGG sono caratterizzati principalmente da attivazione aberrante della via MAPK/ERK. Gli eventi genetici più comuni sono:

- Varianti strutturali di BRAF, con fusione più frequente BRAF-KIAA1549 (circa 70% dei pLGG sporadici)
- Mutazioni puntiformi di BRAF, più frequentemente BRAFV600E
- Alterazioni dei recettori FGFR, soprattutto FGFR1 (es. FGFR1-TACC1), con alcune varianti puntiformi che possono coesistere con mutazioni in PTPN11, PIK3CA o NF1
- Alterazioni più rare nei geni MYB/MYBL1 o NTRK

Principi di neuroradiologia

La valutazione accurata dei pLGG mediante neuroimaging e la valutazione della risposta tumorale rappresentano una sfida importante, poiché i pLGG sono biologicamente e clinicamente diversi dai gliomi a basso grado negli adulti. Per uniformare le misurazioni e facilitare il confronto tra studi internazionali, è stato creato il gruppo RAPNO

(*Radiologic Assessment in Pediatric Neuro-Oncology*), un panel internazionale di neuro-oncologi, neuroradiologi, neurochirurghi e radioterapisti. RAPNO ha definito linee guida per la valutazione radiologica dei pLGG, inclusi protocolli specifici per i tumori delle vie ottiche (OPG) con misurazione della funzione visiva. Le raccomandazioni principali includono:

1. esecuzione di RM cerebrale o spinale di base prima della chirurgia e 24–72 ore dopo, utilizzando la scansione post-operatoria come nuovo *baseline* per valutare la risposta alla terapia sistemica o radioterapica.
2. Imaging ogni 12 settimane nei pazienti arruolati in studi clinici.
3. Per i tumori delle vie ottiche/ipotalamo, eseguire sequenze orbitali aggiuntive.
4. Utilizzo delle immagini T2/FLAIR per misurare il tumore e valutare la risposta radiologica, poiché il contrasto non è affidabile.
5. Definizione chiara delle categorie di risposta: completa, maggiore, parziale, minore, malattia stabile e progressiva.

Le linee guida RAPNO includono anche dettagli tecnici su imaging, misurazione di cisti e tecniche avanzate, e raccomandano di seguirle negli studi clinici futuri per garantire coerenza, confronto tra studi e validazione.

Diversi studi hanno dimostrato che spesso la risposta radiologica standard non corrisponde agli esiti funzionali, in particolare alla funzione visiva. Nei bambini con OPG associati a NF1, ad esempio, la risposta alla CT valutata tramite RM non sempre si riflette in un miglioramento della vista. Inoltre, molti pLGG associati a NF1 hanno un decorso indolente, e talvolta non richiedono alcun trattamento, anche in presenza di crescita tumorale. Questo sottolinea l'importanza di valutare gli outcome funzionali, come visione, funzione motoria e neurocognitiva, oltre alla sopravvivenza globale e alla risposta radiologica.

Principi di chirurgia

La resezione chirurgica radicale, laddove perseguibile con un rischio funzionale accettabile, rappresenta una soluzione potenzialmente curativa in virtualmente la totalità dei casi di glioma di basso grado. Il vantaggio offerto dalla chirurgia, tuttavia, diviene decisamente più incerto nelle localizzazioni di malattia che pongono un elevato rischio funzionale. Trattandosi di neoplasie ad elevato impatto funzionale rispetto al rischio di vita, è imperativo elaborare strategie chirurgiche che preservino, e possibilmente contribuiscano a migliorare, lo stato neurologico dei pazienti. Da questo punto di vista, l'eterogeneità biologica di queste lesioni pone il chirurgo di fronte al difficile compito di contribuire al trattamento mediante procedure resettive limitate, in associazione ad approcci terapeutici adiuvanti. Questo dato è particolarmente evidente nel sottogruppo dei gliomi ottico-diencefalici, nucleo-capsulari o del tronco encefalico, specialmente in condizioni di provata infiltrazione delle strutture nervose adiacenti. Lo stesso discorso vale per le localizzazioni emisferiche in area eloquente, ove un approccio chirurgico oculato e che preveda procedure dilazionate nel tempo può consentire la preservazione della funzione anche grazie a fenomeni di plasticità cerebrale che si siano nel frattempo realizzati.

Trattamento

Storicamente, la CT rappresenta il trattamento di prima scelta per i pazienti con pLGG che necessitano di terapia sistemica dopo la chirurgia. I regimi più comunemente utilizzati includono combinazioni di carboplatino e vincristina (CV), combinazioni di tioguanina, procarbazina, lomustina e vincristina (TPCV), nonché la monoterapia con vinblastina o carboplatino. Alcuni fattori, come età inferiore a un anno, disseminazione tumorale o progressione entro 18 mesi dall'inizio della CT, sono associati a una prognosi peggiore. In generale, la sopravvivenza libera da progressione diminuisce con le linee successive di trattamento e molti bambini richiedono più cicli chemioterapici nel corso dell'infanzia per controllare la malattia.

Non esistono linee guida universalmente accettate per identificare quali pazienti con residuo tumorale dopo chirurgia necessitano di terapia sistemica; in alcuni casi, il residuo può essere semplicemente osservato mediante monitoraggio radiologico. Nei pazienti con pLGG associati a NF1, la terapia sistemica non è sempre indicata se il tumore è clinicamente stabile, anche in presenza di residuo o evidenza di crescita radiologica.

La maggiore comprensione dei meccanismi molecolari dei pLGG ha permesso lo sviluppo di numerose terapie mirate, in particolare contro le vie MAPK/ERK e mTOR. Nei casi recidivati o in progressione, diversi studi hanno valutato la sicurezza e l'efficacia preliminare di questi farmaci. Tra gli inibitori MEK, il selumetinib ha mostrato risposte radiologiche nel 30–40% dei bambini con pLGG recidivato o in progressione, con tossicità generalmente di grado 1–2. Anche il trametinib, testato in monoterapia o in combinazione con dabrafenib nei pLGG BRAFV600E-mutati, ha evidenziato risposte fino al 25%, con pochi effetti collaterali.

Gli inibitori RAF di seconda generazione, come il tovorafenib, hanno riportato risposte complessive del 64% nei pLGG recidivati con alterazioni di BRAF. Analogamente, farmaci di prima generazione come vemurafenib e dabrafenib hanno confermato efficacia e tollerabilità nei pLGG BRAFV600E-mutati, con risposte complessive fino al 44–47%. Questi dati hanno portato all'approvazione della combinazione dabrafenib + trametinib per bambini ≥ 1 anno con pLGG BRAFV600E che necessitano di terapia sistemica.

Gli inibitori della via mTOR, come everolimus, hanno mostrato attività nei pLGG in progressione, con tossicità generalmente di grado 1–2. Gli inibitori FGFR, studiati in pLGG con alterazioni di FGFR, hanno determinato risposte parziali o stabilità di malattia in oltre la metà dei pazienti, sebbene siano necessarie ulteriori valutazioni sulla sicurezza a lungo termine, in particolare sugli effetti scheletrici nei bambini.

Nei pazienti neo-diagnosticati, studi prospettici confrontano terapie mirate con CT standard (carboplatino/vincristina o vinblastina settimanale) per definire il ruolo delle terapie mirate come trattamento di prima linea, con particolare attenzione a selumetinib, trametinib e tovorafenib.

La RT è efficace nei pLGG, ma è associata a rischi elevati di effetti tardivi, tra cui deficit neurocognitivi, alterazioni endocrine, tumori secondari e complicazioni vascolari. Per questo motivo, viene evitata nella maggior parte dei bambini, soprattutto in quelli con NF1, e riservata a casi selezionati in cui il rischio di progressione tumorale supera quello delle complicanze legate alla RT. Le moderne tecniche radioterapiche possono ridurre

alcune tossicità, ma la prudenza rimane fondamentale.

GLIOMI DI ALTO GRADO (HGG)

I gliomi diffusi pediatrici ad alto grado rappresentano circa il 9,3% di tutti i tumori primitivi maligni e non maligni del cervello e di altre aree del SNC diagnosticati nei bambini e adolescenti. Sebbene l'incidenza diminuisca progressivamente con l'età, il tasso di gliomi ad alto grado nel tronco encefalico risulta più elevato nella fascia 5–9 anni (0,56 per 100.000).

Sebbene la causa della maggior parte dei tumori del SNC in età pediatrica rimanga sconosciuta, diversi fattori genetici sono stati associati a un aumento del rischio di sviluppo di tumori cerebrali primari. Alcune sindromi ereditarie di predisposizione al cancro, come la NF-1, la sindrome di Li-Fraumeni e la sindrome di Turcot, Lynch e CMMRD sono correlate a una maggiore suscettibilità ai gliomi diffusi pediatrici di alto grado.

La prognosi di questi tumori aggressivi rimane generalmente sfavorevole, con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 20%, nonostante l'impiego di trattamenti multimodali che combinano chirurgia, RT e CT. L'esito dipende da molteplici fattori: età di presentazione, localizzazione, sesso, estensione della resezione, sottotipo istologico e profilo genomico.

I gliomi di alto grado pediatrici sono distinti in 4 categorie:

Gliomi diffusi della linea mediana H3K27 alterati:

- Localizzazione tipica: strutture della linea mediana (ponte, talamo, midollo spinale).
- Alterazione chiave: mutazione o perdita dell'espressione di H3K27me3, dovuta a mutazioni H3 K27M o EZHIP overexpression.
- Prognosi infausta, con sopravvivenza mediana < 12 mesi.

Glioma diffuso emisferico, H3 G34 mutato:

- Colpisce prevalentemente adolescenti e giovani adulti.
- Alterazione chiave: mutazioni G34R/V nel gene H3F3A, associate a mutazioni TP53 e ATRX loss.
- Prognosi severa, ma leggermente migliore rispetto al DMG.

Gliomi diffuse di tipo pediatrico, H3-wildtype e IDH-wildtype:

- Non presenta mutazioni H3 né IDH.
- Comprende sottogruppi definiti da alterazioni in geni come PDGFRA, EGFR, MYCN, con profili epigenetici distinti (pHGG RTK1, RTK2, MYCN).
- Prognosi sfavorevole.

Glioma emisferico di tipo infantile

- Si manifesta nei primi anni di vita (generalmente prima dell'anno)

- Alterazioni tipiche: fusioni in geni delle tirosin-chinasi (es. ALK, ROS1, NTRK1/2/3, MET)
- Prognosi migliore grazie alla potenziale risposta a terapie mirate (TRK, ALK inhibitors).

Principi di neuroradiologia

La RM dell'encefalo e del midollo, con e senza mezzo di contrasto, rappresenta il principale strumento diagnostico, di stadiazione e di follow-up dei pGG. Questi tumori si presentano tipicamente come masse infiltranti, eterogenee, scarsamente delimitate e di ampie dimensioni, spesso associate a effetto massa, edema vasogenico, necrosi, emorragia e *enhancement* variabile. Le aree ad alto grado mostrano restrizione della diffusione, indicativa di elevata cellularità. Il protocollo standard prevede sequenze T1 pre- e post-contrasto, T2, FLAIR, DWI e sequenze sensibili al sangue (SWI o GE), mentre la RM spinale è raccomandata per escludere disseminazione leptomeningea, comprendendo sequenze sagittali e assiali T1 post-contrasto lungo tutto l'asse neurale. Le tecniche di perfusione valutano vascolarizzazione e permeabilità tumorale, utili per caratterizzazione biologica, pianificazione biptica e distinzione tra progressione e pseudoprogressione. La spettroscopia RM fornisce informazioni metaboliche (es. aumento colina/NAA, presenza di lipidi e lattato) e supporta la diagnosi differenziale tra recidiva e necrosi da RT. La TAC ha indicazione limitata a situazioni di urgenza o post-operatorie per identificare rapidamente emorragie, idrocefalo o complicanze da shunt. La PET cerebrale può integrare la RM nella valutazione metabolica e nella distinzione tra recidiva e necrosi post-RT.

Principi di chirurgia

Differentemente da quanto osservato per i gliomi di basso grado, in questa popolazione di pazienti l'entità della resezione chirurgica è correlata direttamente alla prognosi del paziente, con il caveat di divenire un elemento detrimentalmente in presenza di deficit neurologici post-operatori. Tale impatto è stato anche dimostrato nel sottogruppo dei gliomi diffusi della linea mediana a localizzazione sovratentoriale, ove tuttavia sono meno frequenti le circostanze anatomiche che consentano l'aggressione chirurgica della malattia. Sempre perseguibile, d'altra parte, risulta l'approccio biptico, sia con tecnica stereotassica ad ago, che endoscopica, che microchirurgica, al fine di confermare la diagnosi e contribuire all'offerta di trattamenti innovativi nell'ambito di specifici studi clinici. Non fa eccezione lo scenario del glioma diffuso della linea mediana K27 alterato ad epicentro pontino, ove l'agobiopsia è una tecnica consolidata e con un buon profilo di rischio.

Trattamento

Il trattamento dei gliomi diffusi pediatrici ad alto grado dipende da molteplici fattori: tipo, sede, dimensioni, stadio, età e condizioni generali del paziente.

Nei gliomi diffusi pediatrici e dei giovani adulti la RT rappresenta generalmente il cardine del trattamento con un ruolo fondamentale nel controllo temporaneo della malattia e nel miglioramento dei sintomi, associata o meno a CT con temozolomide secondo

protocolli derivati da quelli dei glioblastomi dell'adulto. Nei gliomi diffusi della linea mediana H3K27-alterati, come i DIPG, l'associazione di radioterapia con nimotuzumab e vinorelbina ha mostrato la sopravvivenza mediana più lunga, circa 15 mesi, con minori effetti collaterali rispetto al trattamento con temozolomide, pur restando la prognosi complessiva sfavorevole; nei gliomi emisferici H3 G34-mutati e nei gliomi diffusi di tipo pediatrico H3- e IDH-wildtype, la gestione si basa anch'essa su un approccio multimodale fondato su chirurgia massimale seguita da RT e CT adiuvante, ma la risposta ai trattamenti convenzionali è limitata e la sopravvivenza mediana si mantiene inferiore ai due anni; al contrario, nei gliomi emisferici infantili, che colpiscono prevalentemente bambini molto piccoli, la RT viene generalmente evitata per ridurre i gravi effetti neurocognitivi a lungo termine e il trattamento si basa su protocolli chemioterapici intensivi, spesso con supporto di trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, a cui si affianca un crescente impiego di terapie mirate basate sul profilo molecolare del tumore grazie all'identificazione di alterazioni specifiche in vie di segnalazione chiave come ALK, ROS1, NTRK e MET, aprendo la strada a strategie terapeutiche sempre più personalizzate.

EPENDIMOMI

Gli ependimomi sono il terzo tumore intracranico maligno più comune nei bambini e si sviluppano soprattutto nella fossa posteriore, seguita dalle sedi sopratentoriali; le localizzazioni spinali sono rare. Storicamente classificati solo per grado WHO basato su anaplasia, mitosi, proliferazione vascolare e necrosi, questa suddivisione ha mostrato limitata affidabilità. Studi genetici ed epigenetici hanno invece identificato sottotipi biologici distinti, più utili per la stratificazione del rischio e la scelta terapeutica. La posizione del tumore riflette la derivazione da popolazioni di cellule progenitrici locali, indicando che l'eterogeneità spaziale corrisponde a differenze biologiche e genetiche non evidenti istologicamente.

Una classificazione epigenetica distingue gli ependimomi spinali, della fossa posteriore e sopratentoriali in sottogruppi prognosticamente rilevanti:

- Spinali: SP-SE, SP-MPE, SP-EPN
- Fossa posteriore: PF-SE, PF-EPN-A, PF-EPN-B
- Sopratentoriali: ST-SE, ST-EPN-YAP, ST-EPN-RELA.

Gli ependimomi sopratentoriali sono più frequenti nei bambini piccoli e generalmente hanno prognosi migliore rispetto agli ependimomi della fossa posteriore, grazie alla maggiore possibilità di resezione completa. Dal punto di vista molecolare si distinguono: ST-EPN-RELA (fusioni C11orf95-RELA, ~70% dei casi, morfologia a cellule chiare, prognosi simile ad altri sottotipi nei dati pediatrici recenti), ST-EPN-YAP (fusioni YAP1-MAMLD1, bambini molto piccoli, ottima prognosi) e ST-SE (rarissimo in età pediatrica). Esistono anche tumori privi di fusioni RELA o YAP, da caratterizzare ulteriormente.

Gli ependimomi della fossa posteriore sono i più frequenti nei bambini. La prognosi dipende dalla localizzazione (midline vs laterale) e dalla possibilità di resezione completa (GTR). Dal punto di vista epigenetico si distinguono: PF-A, comuni nei bambini piccoli,

con perdita di H3K27me3 e prognosi peggiore, e PF-B, più frequenti nei bambini grandi/adulti, con genoma ipometilato e prognosi favorevole.

Gli ependimomi spinali sono rari e si manifestano in età più avanzata. Possono essere classici o anaplastici (intra-midollari, cervico-toracici, prognosi favorevole, alterazioni NF2), mixo-papillari (conus-cauda, intradurali extramidollari, prognosi globale buona ma PFS ridotta, resezione completa cruciale) o con amplificazione MYCN (rari, aggressivi, prognosi sfavorevole, disseminazione frequente).

Principi di neuroradiologia

Gli ependimomi intracranici, sia infra- che sopratentoriali, appaiono generalmente ipointensi su T1, iperintensi su T2 e con segnale intermedio-alto su FLAIR rispetto alla sostanza grigia e bianca. Queste caratteristiche riflettono la presenza di accumuli intracellulari di materiale mixoide e di cisti. Le aree cistiche possono seguire il segnale dei fluidi su T2 e FLAIR o rimanere iperintense su FLAIR se contengono materiale proteico. Calcificazioni ed emorragie, presenti in circa il 50% dei casi, appaiono come zone a basso segnale in tutte le sequenze RM. La risonanza magnetica con gadolinio mostra di solito un *enhancement* marcato delle componenti solide del tumore, alternato a zone poco o per nulla *enhance*, anche se una minoranza di lesioni può presentare scarso *enhancement* nonostante la componente solida. Le sequenze di diffusione (DWI/ADC) evidenziano ridotta diffusione nelle aree solide del tumore, correlata all'elevata cellularità, ma non permettono di confermare l'istologia. La perfusione RM valuta la vascolarizzazione tumorale, mostrando spesso un aumento del volume ematico cerebrale e scarso ritorno al *baseline*, dovuto a vasi fenestrati e barriera ematoencefalica incompleta. La spettroscopia consente di misurare metaboliti come colina (elevata) e N-acetilaspargato (ridotto), informazioni utili per distinguere recidive tumorali da alterazioni post-trattamento, ma non per definire il tipo istologico.

Principi di chirurgia

La resezione chirurgica completa dell'ependimoma in età pediatrica rimane ancora oggi il fattore che maggiormente condiziona la possibilità di guarigione. Sebbene in passato sia stata postulata la possibilità che le lesioni non reseccabili radicalmente fossero caratterizzate da specifica aggressività biologica, questo dato non pare essere confermato dai dati più recenti. L'importanza della resezione chirurgica è di tale portata che sono state previste, nell'ambito di specifici protocolli, modalità di revisione centralizzata chirurgica, per offrire ai piccoli pazienti la possibilità di perseguire la resezione completa del residuo di malattia.

Il vantaggio della resezione chirurgica rimane anche nello scenario delle recidive di malattia, con un provato impatto prognostico, a prescindere dall'estensione dell'asportazione chirurgica ottenibile, fatta salva la procedura biotica che risulta influente ai fini della sopravvivenza. Sebbene anche le localizzazioni sovratentoriali possano rappresentare delle criticità chirurgiche che rendano la resezione radicale complessa o non perseguibile con sicurezza, la complessità della gestione chirurgica aumenta esponenzialmente nelle lesioni della fossa cranica posteriore per il

coinvolgimento dei vasi del circolo posteriore, dei nervi cranici e per l'infiltrazione del tronco encefalico.

In assenza di uno specifico expertise chirurgico e multidisciplinare non è infrequente l'insorgenza di deficit motori e specifici dei nervi cranici quali la disfagia e la paralisi del nervo facciale con pesante impatto funzionale, compresa la necessità di posizionare una tracheostomia a permanenza e di presidi atti alla nutrizione enterale a lungo termine.

Trattamento

Il trattamento dell'ependimoma pediatrico si basa principalmente sulla chirurgia, con la RT postoperatoria come cardine del trattamento adiuvante, anche nei bambini a partire dai 12 mesi. La PBT è da considerare nei bambini piccoli per limitare danni cerebrali. La CT viene riservata a tumori incompletamente resecati, anaplastici o nei bambini piccoli per posticipare la RT; la sua efficacia resta però limitata.

Negli ependimomi spinali, la GTR rimane cruciale; il ruolo di RT e CT è meno definito, ma raccomandato in caso di resezioni incomplete o recidive, soprattutto nei mixo-papillari.

Nei casi di ependimoma metastatico o recidivato, la RT craniospinale è indicata per le disseminazioni a distanza, mentre il reintervento e la reirradiazione rappresentano strategie fondamentali per il controllo locale della malattia. La CT viene considerata un'opzione quando le altre terapie non sono praticabili.

La prognosi complessiva rimane generalmente sfavorevole, soprattutto nei pazienti con sottotipo PF-A e gain 1q, mentre alcuni sottotipi, come ST-EPN-RELA, possono raggiungere remissioni a lungo termine.

TUMORI RARI

I tumori cerebrali pediatrici rari includono entità biologicamente eterogenee, come i tumori a cellule germinali (GCT), gli *Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors* (ATRT), i tumori embrionari formanti rosette multistratificate (ETMR), i tumori con alterazioni di BCOR, i neuroblastomi centrali FOXR2 attivati e i sarcomi intracranici primitivi (SIC).

I GCT cerebrali rappresentano una neoplasia rara dell'infanzia, più frequente nei bambini maschi e spesso localizzata in sedi *midline* come pineale e soprasellare. Possono essere classificati in germinomi e non germinomi (inclusi teratomi, carcinoma embrionario, yolk sac tumor e tumori misti). La diagnosi si basa su una combinazione di clinica, imaging e marcatori sierici: RM cerebrale per valutare la localizzazione ed estensione, e marcatori tumorali come alfa-fetoproteina (AFP) e beta-HCG, fondamentali per distinguere i sottotipi e guidare la strategia terapeutica. La biopsia può essere necessaria nei casi in cui i marcatori sierici siano inconcludenti o quando il tumore presenta caratteristiche atipiche. Dal punto di vista terapeutico, i germinomi rispondono molto bene alla RT e alla CT a base di cisplatino, consentendo spesso di ridurre la dose di radiazioni per limitare gli effetti neurocognitivi a lungo termine. La prognosi è generalmente favorevole per i germinomi, mentre i non germinomi presentano sopravvivenza più sfavorevole, in particolare se diagnosticati tardivamente o con

disseminazione leptomeningea.

Gli ATRT sono tumori cerebrali pediatrici rari, altamente aggressivi e più frequenti nei bambini di età inferiore ai tre anni. Si caratterizzano per la perdita di funzione dei geni SMARCB1 o, più raramente, SMARCA4, coinvolti nella regolazione della cromatina e nel controllo della proliferazione cellulare. Questi tumori possono localizzarsi in sedi sopratentoriali, infratentoriali o, più raramente, spinali, e presentano rapida crescita. La diagnosi si basa su RM cerebrale, che evidenzia masse eterogenee con necrosi e *enhancement* variabile, confermata da immunoistochimica per SMARCB1/INI1. Il trattamento è multimodale: resezione chirurgica massimale, seguita da CT intensiva e, nei bambini più grandi, RT. Nonostante l'approccio aggressivo, la prognosi rimane sfavorevole, con sopravvivenza mediana spesso inferiore a 12 mesi. Studi recenti valutano strategie innovative, inclusi protocolli chemio-adattivi, terapie mirate e immunoterapia, con l'obiettivo di migliorare il controllo locale e la sopravvivenza a lungo termine.

Tra i tumori cerebrali pediatrici più rari si includono entità aggressive e biologicamente eterogenee come gli ETMR, i tumori con riarrangiamento BCOR, i neuroblastomi FOXR2 attivati e i SIC. Gli ETMR colpiscono principalmente bambini sotto i tre anni, sono caratterizzati da elevata proliferazione cellulare e amplificazione del gene C19MC o mutazioni DICER1, e presentano prognosi generalmente sfavorevole nonostante approcci multimodali. I tumori BCOR-mutati rappresentano un sottogruppo embrionale aggressivo, spesso sovratentoriale, con progressione rapida; la caratterizzazione molecolare è cruciale per identificare potenziali target terapeutici. Il neuroblastoma centrale con attivazione di FOXR2 rappresenta un sottotipo relativamente meno aggressivo rispetto ad altri tumori embrionali del SNC. Anche in questo caso riveste un ruolo cruciale la chirurgia associata a CT e RT. I SIC sono entità mesenchimali estremamente rare che richiedono diagnosi istopatologica precisa e gestione multimodale, comprendente resezione chirurgica estesa e CT intensiva.

La rara incidenza di questi tumori rende difficile standardizzare protocolli terapeutici, e la sopravvivenza complessiva è generalmente bassa. La gestione ottimale si basa su centri di riferimento pediatrici e studi multicentrici, con attenzione particolare alla caratterizzazione molecolare per strategie personalizzate e potenziali trial clinici innovativi.

FOLLOW-UP

Il follow-up a lungo termine nei tumori cerebrali pediatrici riveste un ruolo cruciale per monitorare la recidiva, valutare gli effetti tardivi delle terapie e garantire un'adeguata qualità di vita ai pazienti sopravvissuti. Nei bambini trattati per tumori del sistema nervoso centrale, il follow-up comprende controlli radiologici periodici, valutazioni neurocognitive e monitoraggio endocrinologico, cardiologico e audiologico, in funzione dei trattamenti ricevuti.

Effetti a lungo termine e riabilitazione

I pazienti pediatrici sopravvissuti a tumori cerebrali spesso affrontano un complesso quadro di effetti a lungo termine che coinvolgono funzioni neurocognitive, motorie e psicosociali. Questi esiti possono derivare sia dalla patologia tumorale in sé sia dagli effetti

dei trattamenti multimodali, come chirurgia, RT e CT.

Le complicanze neurologiche a lungo termine includono deficit cognitivi quali riduzione delle capacità attentive, memoria, elaborazione delle informazioni e funzioni esecutive, con possibili ricadute sull'apprendimento e sulle abilità sociali. Le alterazioni neurocognitive sono correlate a fattori come la localizzazione e il volume del tumore, l'età al momento della diagnosi e il tipo di trattamento, in particolare l'irradiazione del cervello.

Le disfunzioni motorie possono presentarsi come paresi, atassia e disturbi dell'equilibrio, spesso secondarie a danni cerebellari o alle vie motorie coinvolte nella patologia primaria o al trattamento. Questi deficit influenzano significativamente l'autonomia e la qualità della vita del paziente.

L'insorgenza di complicanze endocrine, soprattutto nelle lesioni che coinvolgono l'ipotalamo e l'ipofisi, può contribuire a disturbi dello sviluppo fisico e psicologico. Inoltre, le alterazioni sensoriali (uditiva, visiva) legate a terapie specifiche richiedono un'attenta valutazione multidisciplinare.

Strategie di supporto e reinserimento scolastico

La gestione a lungo termine dei pazienti con esiti da tumori cerebrali pediatrici necessita di un approccio multidisciplinare che includa neuropsicologi, fisioterapisti, terapisti occupazionali e pedagogisti.

Il reinserimento scolastico deve essere personalizzato, tenendo conto delle capacità residue e dei deficit specifici del singolo paziente. È fondamentale implementare piani educativi individualizzati (PEI) con supporto didattico, adattamenti curriculari e strategie di inclusione volte a favorire il successo scolastico e la socializzazione.

Interventi di riabilitazione motoria e cognitiva mirati, accompagnati da programmi di supporto psicologico e counseling familiare, migliorano l'adattamento funzionale e il benessere complessivo del bambino. Le tecnologie assistive e le soluzioni digitali rappresentano strumenti sempre più importanti per facilitare l'apprendimento e la partecipazione attiva.

Infine, la continuità assistenziale a lungo termine, con monitoraggio regolare delle funzioni neurologiche, cognitive e psicosociali, è essenziale per intervenire tempestivamente su eventuali deterioramenti o necessità di supporto aggiuntivo.

Tabella 1. Classificazione dei principali tumori cerebrali infantili secondo la nuova WHO CNS5.

Famiglia / Categoria	Tipi o sottotipi principali
Glomi diffusi ad alto grado pediatrico	- Glioma diffuso della linea mediana, H3 K27-alterato - Glioma diffuso emisferico, H3 G34-mutato - Glioma pediatrico diffuso ad alto grado, H3 wildtype e IDH wildtype - Glioma emisferico di tipo infantile
Glomi a basso grado e tumori glioneuronali / neuronali	Sono suddivisi in tre famiglie principali: 1. Glomi diffusi a basso grado di tipo pediatrico - Astrocitoma diffuso, con alterazione di MYB o MYBL1 - Tumore neuroepiteliale polimorfo a basso grado nei giovani (PLNTY) - Glioma diffuso a basso grado, con alterazione della via MAPK - Glioma angiocentrico 2. Astrocitomi circoscritti - Astrocitoma pilocitico - Xantoastrocitoma pleomorfo (PXA) - Astrocitoma gigante subependimale (SEGA) - Astrocitoma ad alto grado con caratteristiche piloidi (HGAP) 3. Tumori glioneuronali e neuronali - Ganglioglioma - Tumore neuroepiteliale disembrionoplastico (DNT) - Tumore glioneuronale mixoide (MGT) - Tumore neuronale multinodulare e vacuolizzante (MVNT) - Tumore glioneuronale diffuso con caratteristiche simili all'oligodendroglioma e aggregati nucleari (DGONC) - Tumore glioneuronale a formazione di rosette, ecc.
Ependimomi	Suddivisione basata principalmente sulla sede anatomica e profilo molecolare: - Supratentoriale: positivo per fusione ZFTA, positivo per fusione YAP1 - Fossa cranica posteriore: gruppi PFA e PFB - Spinale: MYCN-amplificato, e altri sottotipi.
Tumori embrionali	- Medulloblastoma: diviso in sottogruppi molecolari (WNT-attivato; SHH-attivato TP53-wildtype; SHH-attivato TP53-mutato; non-WNT/non-SHH — che include i gruppi 3 e 4) - altri tumori embrionali con caratteristiche genetiche particolari, tumori formanti rosette (ETMR), atypical teratoid/rhabdoid tumor (ATRT), etc.

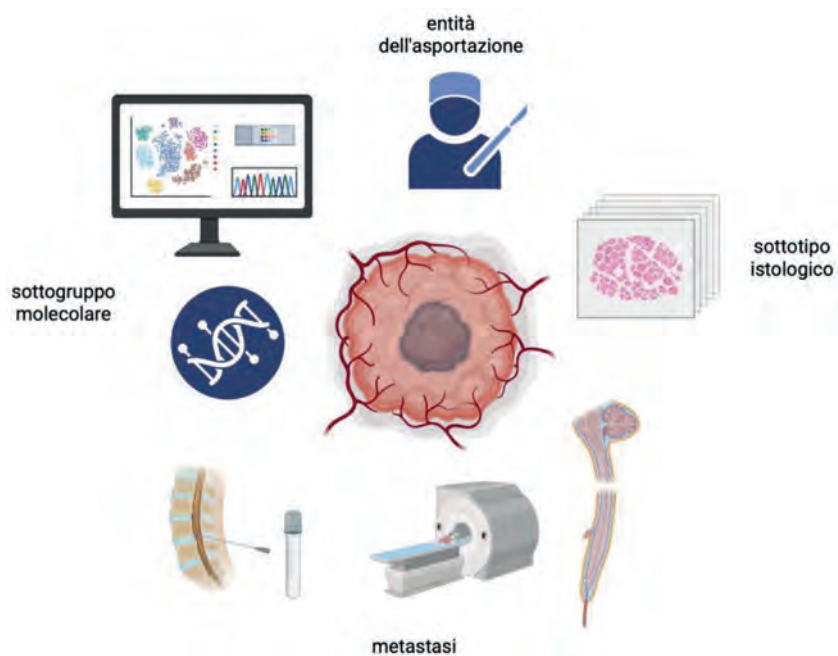
Tabella 2. Stratificazione del rischio nei medulloblastomi > 5 anni

Rischio	Caratteristiche molecolari	Istologia	Malattia residua	Malattia metastatica
Basso	Sottogruppo WNT (età <16 anni), TP53 wildtype, MYC/N non amplificati	Classico, Desmoplastico / nodulare	< 1,5 cm²	M0
Standard	TP53 wildtype, MYC/N non amplificati (eccetto MYCN amplificato Gruppo 4)	Classico, Desmoplastico / nodulare	Qualsiasi	M0
	Sottogruppo WNT (qualsiasi età, non basso rischio)	Classico, Desmoplastico / nodulare	Qualsiasi	M+ se <16 anni; M0 se >16 anni
	Sottogruppi non-WNT senza caratteristiche biologiche ad alto rischio	Classico, Desmoplastico / nodulare	> 1,5 cm²	M0
Alto	TP53 mutato e/o MYCN amplificato (eccetto MYCN amplificato Gruppo 4)	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi
	Qualsiasi non-WNT e WNT >16 anni	Qualsiasi	Qualsiasi	M+
	MYC amplificato	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi
	Qualsiasi	Anaplastico/grandi cellule	Qualsiasi	Qualsiasi

Tabella 3. Stratificazione del rischio nei medulloblastomi 3-5 anni

Rischio	Caratteristiche molecolari	Istologia	Malattia residua	Malattia metastatica
Basso	SHH-TP53 wildtype, MYC/N non amplificati	DN / MBEN	Qualsiasi	M0
Standard	Non ad alto rischio, non-WNT	Classico	Qualsiasi	M0
	SHH-TP53 wildtype, MYC/N non amplificati	DN / MBEN	Qualsiasi	M+
Alto	TP53 mutato e/o MYC/N amplificati	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi
	Non-SHH, non-WNT	Classico	Qualsiasi	M+
	Qualsiasi	Cellula grande / anaplastico	Qualsiasi	Qualsiasi

Figura 1. Fattori prognostici del medulloblastoma.



Bibliografia

1. Ostrom, Q. T., Price, M., Neff, C., et al. (2023). CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro-Oncology*, 25(12 Suppl 2), iv1–iv99. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>
2. Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., et al. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
3. Hansford, J. R., Das, A., & McGee, R. B., et al. (2024). Update on cancer predisposition syndromes and surveillance guidelines for childhood brain tumors. *Clinical Cancer Research*, 30(11), 2342–2350. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-4033>
4. Wilne, S., Collier, J., Kennedy, C., et al. (2007). Presentation of childhood CNS tumours: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 8(8), 685–695. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70207-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70207-3)
5. Wong, T. T., Liang, M. L., Chen, H. H., & Chang, F. C., et al. (2011). Hydrocephalus with brain tumors in children. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 27(10), 1723–1734. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1523-9>
6. Lin, C. T., & Riva-Cambrin, J. K. (2015). Management of posterior fossa tumors and hydrocephalus in children: A review. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 31(10), 1781–1789. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2781-8>
7. Kirkman, M. A., Hayward, R., Phipps, K., & Aquilina, K. (2018). Surgical decision-making in the management of childhood tumors of the CNS disseminated at presentation. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 21(6), 563–573. <https://doi.org/10.3171/2018.1.PEDS17456>
8. Silva, A. H. D., & Aquilina, K. (2019). Surgical approaches in pediatric neuro-oncology. *Cancer Metastasis Reviews*, 38(4), 723–747. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09832-2>
9. Rutkowski, S., Modena, P., Williamson, D., et al. (2018). Biological material collection to advance translational research and treatment of children with CNS tumours: Position paper from the SIOPE Brain Tumour Group. *The Lancet Oncology*, 19(8), e419–e428. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30364-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30364-4)
10. Carai, A., De Benedictis, A., Calloni, T., et al. (2021). Intraoperative ultrasound-assisted extent of resection assessment in pediatric neurosurgical oncology. *Frontiers in Oncology*, 11, 660805. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.660805>
11. Asfaw, Z. K., Young, T., Brown, C., & Germano, I. M. (2024). Charting the success of neuronavigation in brain tumor surgery: From inception to adoption and evolution. *Journal of Neuro-Oncology*, 170(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04778-0>
12. Ahn, E. S., & Goumnerova, L. (2010). Endoscopic biopsy of brain tumors in children: Diagnostic success and utility in guiding treatment strategies. *Journal of*

- Neurosurgery: Pediatrics, 5(3), 255–262.
<https://doi.org/10.3171/2009.10.PEDS09172>
13. De Benedictis, A., Trezza, A., Carai, A., et al. (2017). Robot-assisted procedures in pediatric neurosurgery. *Neurosurgical Focus*, 42(5), E7.
<https://doi.org/10.3171/2017.2.FOCUS16579>
14. Giussani, C., Trezza, A., Ricciuti, V., et al. (2022). Intraoperative MRI versus intraoperative ultrasound in pediatric brain tumor surgery: Is expensive better than cheap? A review of the literature. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 38(8), 1445–1454.
<https://doi.org/10.1007/s00381-022-05545-0>
15. Sala, F., Krzan, M. J., & Deletis, V. (2002). Intraoperative neurophysiological monitoring in pediatric neurosurgery: Why, when, how? *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 18(6–7), 264–287. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0582-3>
16. Bhanja, D., Sciscent, B. Y., Daggubati, L. C., et al. (2023). Awake craniotomies in the pediatric population: A systematic review. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 32(4), 428–436. <https://doi.org/10.3171/2023.4.PEDS22296>
17. Cohen, A. R. (2022). Brain tumors in children. *The New England Journal of Medicine*, 386(20), 1922–1931. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2116344>
18. Bailey, S., Jacobs, S., Kourt, M., et al. (2025). Medulloblastoma therapy: Consensus treatment recommendations from SIOP-Europe and the European Reference Network. *Neuro-Oncology*, 51(6), 00205.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcped.2024.100205>
19. Fredricks, N., Price, A., Jonzzon, S., et al. (2025). Surgical management of recurrent medulloblastoma: A scoping review. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 1–7.
<https://doi.org/10.3171/2025.2.PEDS2534>
20. Kelety, T., Thomale, U. W., Kandels, D., et al. (2024). Adaption of neurosurgical resection patterns for pediatric low-grade glioma spanning two decades—Report from the German LGG-studies 1996–2018. *Cancer Medicine*, 13(12), e7417.
<https://doi.org/10.1002/cam4.7417>
21. Fangusaro, J., Jones, D. T., Packer, R. J., et al. (2024). Pediatric low-grade glioma: State-of-the-art and ongoing challenges. *Neuro-Oncology*, 26(1), 25–37.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noad195>
22. Szychot, E., Giraud, G., Hargrave, D., et al. (2025). European standard clinical practice recommendations for paediatric high-grade gliomas. *EJC Paediatric Oncology*, 5, 100210. <https://doi.org/10.1016/j.ejcped.2024.100210>
23. Hatoum, R., Chen, J. S., Lavergne, P., et al. (2022). Extent of tumor resection and survival in pediatric patients with high-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 5(8), e2226551.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.26551>
24. Jünger, S. T., Timmermann, B., & Pietsch, T. (2021). Pediatric ependymoma: an overview of a complex disease. *Child's Nervous System*, 37(8), 2451–2463.
<https://doi.org/10.1007/s00381-021-05207-7>

25. Massimino, M., Barretta, F., Modena, P., et al. (2021). Second series by the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology of children and adolescents with intracranial ependymoma: An integrated molecular and clinical characterization with a long-term follow-up. *Neuro-Oncology*, 23(5), 848–857. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa257>
26. Otth, M., Wyss, J., & Scheinemann, K. (2022). Long-term follow-up of pediatric CNS tumor survivors—A selection of relevant long-term issues. *Children*, 9(4), 447. <https://doi.org/10.3390/children9040447>

CAPITOLO 17

Tumori Vascolari

17.1. Percorsi diagnostici (<i>Andrea Diociaiuti</i>)	287
Introduzione	287
Emangioma infantile	287
Bibliografia	291
 Emangioma Congenito	293
Bibliografia	296
 Tufted Angioma	297
Bibliografia	298
 Emangioendotelioma Kaposiforme	299
Bibliografia	300
 17.2 Angiofibroma (<i>Mario Rigante, Giovanni Cristalli, Jacopo Galli</i>)	301
Abstract	301
Introduzione	301
Epidemiologia e Demografia	302
Eziopatogenesi	302
Aspetti Anatomici	303
Presentazione Clinica	304
Approccio Diagnostico	305
Sistemi di Classificazione e Stadiazione	307

Strategie di Trattamento	310
Prognosi e Follow up	314
Considerazioni Speciali	317
Conclusioni	319
Bibliografia	320

17.3. Radiologia Interventistica nel Trattamento delle Neoplasie

Vascolari della Testa e del Collo in età Pediatrica (<i>Giulia Cassanelli, Gian Luigi Natali</i>)	323
Principali Tecniche di Radiologia Interventistica	323
Malformazioni Linfatiche	325
Malformazioni Venose	327
Malformazioni Arterovenose	327
Angiofibroma Nasofaringeo Giovanile	329
Bibliografia	333

17.1. PERCORSI DIAGNOSTICI

Andrea Diociaiuti

U.O.S. Centro delle Dermatosi Croniche Complesse e Genodermatosi, UOC Dermatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

INTRODUZIONE

Le anomalie vascolari sono classificate secondo *l'International Society for the Study of Vascular Anomalies* in tumori vascolari e malformazioni vascolari (ISSVA). I tumori vascolari sono a loro volta suddivisi in benigni, borderline e maligni. Il più frequente dei tumori vascolari è l'emangioma infantile, seguito dagli altri tumori: l'emangioma congenito, l tufted angioma e l'emangioendotelioma kaposiforme.

EMANGIOMA INFANTILE

L'emangioma infantile (EI) è il tumore vascolare più comune nei bambini e in uno con una prevalenza del 4,5% tra i neonati (1). Gli EI compaiono generalmente pochi giorni dopo la nascita e attraversano una fase di rapida crescita tra i 3 mesi e i 12 mesi per forme più estese. La regressione avviene spontaneamente nel corso di diversi anni (circa 4-5 anni). La natura di questo tumore è benigna ma il rischio legato all'emangioma è in funzione piuttosto della sua localizzazione: laringe, occhio, orecchio, labbro.

I principali fattori di rischio sono il sesso femminile, la prematurità e il basso peso alla nascita (2-4). Altri fattori di rischio sono: fecondazione in vitro, amniocentesi, placenta previa, preeclampsia, e familiarità per EI (5).

L'EI è costituito dalla proliferazione di capillari organizzati in lobuli le cui cellule endoteliali esprimono i marcatori CD31, CD34 e GLUT-1 (6-8). Nella fase involutiva, i capillari diradano e vengono sostituiti da tessuto fibroadiposo.

L'EI è un tumore benigno costituito principalmente da vasi capillari e arterioli tortuosi raggruppati in lobuli. Le cellule endoteliali esprimono marker specifici (CD31, CD34, GLUT-1), circondate da periciti. Il tessuto circostante è fibro-adiposo e ricco di mastociti (6, 7).

La patogenesi dell'EI non è completamente chiarita. L'ipotesi principale suggerisce che le cellule vascolari derivino dalla proliferazione di cellule staminali o dal reclutamento di cellule progenitrici endoteliali circolanti, stimulate da ipossia. Questa ipotesi è supportata dall'osservazione che gli EI sono più frequenti nei neonati con basso peso, prematuri o nati da gravidanze complicate da placenta previa o preeclampsia. L'ipossia induce la stabilizzazione del fattore inducibile dall'ipossia (HIF-1 α) nelle cellule endoteliali, regolando geni coinvolti nell'angiogenesi (VEGF) e nel metabolismo cellulare (GLUT-1) (8).

Gli EI compaiono generalmente nelle prime settimane di vita e nella metà dei casi è presente un precursore alla nascita, una macchia teleangiectasica o anemica. La proliferazione avviene principalmente nei primi 4 mesi, con crescita più lenta fino a 9 mesi; forme grandi o profonde possono crescere oltre il primo anno. Successivamente,

l'EI tende a stabilizzarsi e regredire, con il 80% dei casi che regredisce completamente entro i 4-7 anni, talvolta lasciando cicatrici (9).

Gli EI possono essere superficiali o profondi. Le forme superficiali si manifestano come lesioni papulose o placche rosse; quelle profonde come masse sottocutanee bluastre o senza alterazioni epidermiche (9).

La diagnosi è clinica; esami strumentali come ecografia Doppler o biopsia sono necessari solo nei casi dubbi o profondi. La diagnosi differenziale include emangiomi congeniti rapidamente involventi (RICH), emangioendoteliomi kaposiformi (KHE) e granulomi piogenici (9).

Quando l'emangioma infantile è segmentale e di grandi dimensioni è possibile lo sviluppo di quadri sindromici in base alla localizzazione del tumore vascolare (**Figura 1**).

Figura 1. emangioma segmentale del volto con coinvolgimento della regione orbitaria. Questa localizzazione di un emangioma segmentale deve sempre porre il sospetto di una sindrome PHACE.



La sindrome PHACE combina emangiomi facciali segmentali con malformazioni della fossa posteriore, anomalie arteriose, difetti cardiaci e oculari. L'EI è localizzato nella regione della testa e del collo o nella parte superiore del torace e alla radice degli arti (10-14) [21-23, 26-27]. In questo caso è necessario un follow up negli anni anche per il rischio di complicanze neurologiche, oculari, endocrinologiche (14).

Esiste una sindrome corrispettiva nel distretto lombosacrale, la sindrome LUMBAR, associata a malformazioni urogenitali, vertebrali, anorettali, arteriose e renali. Si tratta di formazioni tumorali frequentemente ulcerate con possibile coinvolgimento midollo spinale (15).

Le possibili complicanze dell'EI sono le ulcere, i disturbi funzionali e le sequele estetiche.

Le ulcere colpiscono circa il 10–15% dei casi, frequentemente durante la fase proliferativa. (16). Gli EI in regioni critiche (viso, barba, peri-orale) possono causare problemi respiratori (**Figura 2**), visivi o di alimentazione.

Figura 2. emangioma della barba in lattante. Questa particolare distribuzione segmentale deve porre il sospetto, oltre che di una sindrome PHACE, di una localizzazione laringea.



Gli EI multipli (>5 lesioni cutanee) richiedono ecografia epatica per valutare emangiomi epatici e rischio di ipotiroidismo secondario o di scompenso cardiaco (17). Telangiectasie, cicatrici, o asimmetrie possono persistere, specialmente sulla facciali (18).

L'osservazione è spesso sufficiente; il trattamento è indicato in circa il 12% dei casi in presenza di rischio di complicanze o per motivi estetici.

Il propranololo è il trattamento di prima linea per gli EI in caso di rischio funzionale, per la vita o di probabile inestetismo del volto. E' un antagonista competitivo dei recettori β -adrenergici, ha dimostrato una riduzione della proliferazione cellulare, una down-regulation del VEGF e un incremento dell'adipogenesi negli EI (19).

La dose è di 2-3 mg/kg/die in due somministrazioni (20-24). La somministrazione è di 6–12 mesi, ma è consigliabile arrivare comunque sino al compimento del primo anno di età per evitare il rischio di recidiva che si attesta comunque intorno al 10–15% (25).

Il timololo topico è utilizzato per lesioni superficiali, con basso rischio di effetti sistemici, ma non ha dimostrato efficacia preventiva significativa (26).

L'atenololo costituisce una alternativa al propranololo, più selettivo β_1 e idrofilo, con simile efficacia e migliore tollerabilità (27).

Il dyelaser è indicato per lesioni superficiali o ulcerate, soprattutto per residui teleangiectasici (28) mentre la chirurgia va riservata ai casi localizzati problematici o per sequele fibroadipose post-propranololo.

Farmaci come interferone alfa, vincristina o ciclofosfamide non sono più raccomandati; il sirolimus può essere considerato in casi rari resistenti al propranololo (29).

Bibliografia

- 1) Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014;170:907–913.
- 2) Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, et al. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:120–126.
- 3) Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010;146:1295–1299.
- 4) Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150(3):291–294.
- 5) Hunjan MK, Schoch JJ, Anderson KR, et al. Prenatal risk factors for infantile hemangioma development. *J Invest Dermatol* 2017;137:954–957.
- 6) Moisan F, Oucherif S, Kaulanjan-Checkmodine P, et al. Critical role of Aquaporin-1 and telocytes in infantile hemangioma response to propranolol beta blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118:e2018690118.
- 7) Prey S, Leaute-Labreze C, Pain C, et al. Mast cells as possible targets of propranolol therapy: an immunohistological study of beta-adrenergic receptors in infantile haemangiomas. *Histopathology* 2014;65:436–9.
- 8) Filippi L, Dal Monte M, Casini G, et al. Infantile hemangiomas, retinopathy of prematurity and cancer: a common pathogenetic role of the β -adrenergic system. *Med Res Rev* 2015;35:619–652.
- 9) Leaute-Labreze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017;390:85–94.
- 10) Letertre O, Boccara O, Prey S, Pedespan JM, et al. Segmental facial infantile haemangiomas in the era of propranolol: evaluation at 6 years of age. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:610–4.
- 11) Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics* 2010;126:e418–26.
- 12) Heyer GL, Millar WS, Ghatan S, et al. The neurologic aspects of PHACE: case report and review of the literature. *Pediatr Neurol* 2006;35:419–24.
- 13) Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al. PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *J Pediatr* 2016;178:24–33.
- 14) Wisniewski K., Tyfa Z., Reorowicz P., et al. Numerical experiment for assessing predictors for cerebrovascular accidents in patients with PHACES syndrome. *Sci Rep.* 2024;14:5161.
- 15) Metry D, Copp HL, Rialon KL, et al. Delphi consensus on diagnostic criteria for LUMBAR syndrome. *J Pediatr* 2024;272:114101.
- 16) Fernandez Faith E, Shah SD, Braun M, et al. Incidence and clinical factors associated with ulceration in infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2023;88(2):414–420.
- 17) Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, et al. Lessons from a liver hemangioma

- registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* 2012;47:165–170.
- 18) Labow BI, Alshamekh SA, Carlberg VM, et al. Infantile hemangioma of the breast: long-term assessment of outcomes. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2024;12:e5506.
- 19) Munabi NC, England RW, Edwards AK, et al. Propranolol targets hemangioma stem cells via cAMP and mitogen-activated protein kinase regulation. *Stem Cells Transl Med* 2016;5:45–55.
- 20) Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649–51.
- 21) Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2019;143:e20183475.
- 22) Chang L, Gu Y, Yu Z, et al. When to stop propranolol for infantile hemangioma. *Sci Rep.* 2017;7:43292.
- 23) Baselga E, Dembowska-Baginska B, Przewratil P, et al. Efficacy of propranolol between 6 and 12 months of age in high-risk infantile hemangioma. *Pediatrics* 2018;142:e20173866.
- 24) Leaute-Labreze C, Frieden I, Delarue A. Early initiation of treatment with oral propranolol for infantile hemangioma improves success rate. *Pediatr Dermatol* 2023;40:261–264.
- 25) Bagazgoitia L, Hernandez-Martín A, Torrelo A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr Dermatol* 2011;28:658–62.
- 26) Muñoz-Garza FZ, Ríos M, Roe-Crespo E, et al. Efficacy and safety of topical Timolol for the treatment of infantile hemangioma in the early proliferative stage: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2021;157:583–7.
- 27) Ji Y, Chen S, Yang K, Zhang X, et al. Efficacy and safety of Propranolol vs Atenolol in infants with problematic infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147:599–607.
- 28) Ziad K, Badi J, Roaa Z, et al. Laser treatment of infantile hemangioma. *J Cosmet Dermatol* 2023;22:1–7 Suppl 2.
- 29) VL Davila-Osorio, Iznardo H, Roe E, et al. Propranolol-resistant infantile hemangioma successfully treated with sirolimus. *Pediatr Dermatol* 2020;37:684–6.

EMANGIOMA CONGENITO

Il termine “congenito” indica una lesione già formata al momento della nascita, che non mostra segni di crescita dopo il parto. Alcuni di questi emangiomi regrediscono molto più rapidamente rispetto agli IH, mentre altri restano invariati e crescono proporzionalmente con il bambino e non coinvolgono mai (1). E’ dunque importante comprendere che in questo caso con il termine congenito non si intende solamente la presenza già al momento della nascita, cosa possibile anche nel caso degli emangiomi infantili.

Gli emangiomi congeniti rappresentano lesioni peculiari, differenti dagli emangiomi in fase precoce. Se ne distinguono due principali varianti:

RICH (Rapidly Involuting Congenital Hemangioma) ovvero l’emangioma congenito a involuzione rapida, e il NICH (Non-Involuting Congenital Hemangioma) ovvero emangioma congenito non involutivo (2, 3).

Essi si presentano solitamente come lesioni solitarie già alla nascita e raramente coesistono nello stesso paziente con un tipico IH. Questi tumori sono caratterizzati dalla negatività della colorazione per GLUT1, si è visto che rappresentano lesioni rare, con un’incidenza complessiva inferiore al 3% di tutti gli IH.

A differenza degli IH, gli emangiomi congeniti risultano maturi alla nascita, avendo già completato la fase proliferativa in utero (4).

Sia RICH che NICH possono manifestarsi come placche rilevate o come veri e propri tumori.

Per quanto riguarda i RICH, si presenta generalmente come un tumore vascolare di grandi dimensioni rosso-violaceo con una lieve depressione centrale e una porzione di cute di colore normale alla periferia del tumore vascolare (**Figura 3**). Questo sbiancamento periferico o alone anemico può essere osservato anche nel NICH.

Figura 3. lattante con Emangioma Congenito Rapidamente Involutivo (RICH) temporale dx. Osservare la caratteristica depressione centrale e l’area periferica di cute di colore normale.



Le sedi più frequenti di localizzazione dei RICH sono gli arti, la testa e il collo. Nella regione nucale posteriore, possono essere identificati già all’ecografia del secondo trimestre, con possibile sospetto differenziale di malformazioni linfatiche, encefalocele o altre disrafie craniche.

Sia NICH che RICH mostrano flusso rapido all'ecografia Doppler e possono presentare flow-voids alla risonanza magnetica. L'angiografia dei RICH rivela una colorazione parenchimale disomogenea, con arterie afferenti di calibro ampio e andamento irregolare in un pattern disorganizzato (5).

I RICH possono presentare aneurismi arteriosi, shunt artero-venosi e trombi intravascolari. Sono stati descritti casi di neonati con RICH complicati da scompenso cardiaco ad alta portata e da sanguinamento intralesionale.

Al centro della lesione, il RICH può andare incontro a rapida involuzione poco dopo la nascita, con la comparsa di fissurazioni e ulcerazioni. Tali lesioni possono risultare difficili da trattare e talvolta richiedono escissione chirurgica precoce.

Istologicamente, i RICH sono costituiti da lobuli capillari di dimensioni variabili, formati da cellule endoteliali moderatamente voluminose e periciti. I lobuli sono circondati da tessuto fibroso con ampi canali di drenaggio anomali. Possono inoltre presentare emosiderina, trombosi, formazione cistica, calcificazioni focali ed ematopoiesi extramidollare.

Un elemento diagnostico fondamentale è la negatività alla colorazione GLUT1, che consente di distinguere i RICH dagli emangiomi infantili classici.

Nella maggior parte dei neonati, i RICH vanno incontro a involuzione completa entro 6–14 mesi di vita, lasciando un eccesso cutaneo anetodermico.

In alcuni casi, invece, l'involuzione è inizialmente rapida ma incompleta, con esito in una placca vascolare persistente caratterizzata da teleangectasie superficiali grossolane e un alone periferico bianco-bluastro. In questa fase, la lesione diventa clinicamente indistinguibile da un NICH. Queste forme con involuzione parziale vengono definite *Partially Involuting Congenital Hemangiomas (PICH)*. Sulla base di queste osservazioni, della somiglianza clinica, della persistenza del flusso rapido all'ecografia Doppler e delle affinità istopatologiche è stato ipotizzato che il NICH possa rappresentare uno stadio tardivo del RICH la cui involuzione si sia verificata già in utero.

L'osservazione durante la fase di rapida involuzione rappresenta la strategia di prima scelta.

Nei casi complicati da ulcerazioni, è fondamentale un'adeguata gestione delle ferite, controllo del dolore e trattamento di eventuali infezioni secondarie. L'escissione chirurgica è indicata in caso di ulcerazioni persistenti o di fenomeno di Kasabach-Merritt refrattario alla terapia medica (6).

Al termine dell'involuzione, l'eccesso cutaneo anetodermico può essere rimosso chirurgicamente, soprattutto se non si risolve spontaneamente entro i 3–4 anni, periodo in cui il bambino sviluppa piena consapevolezza estetica.

Gli NICH sono più rari dei RICH ed hanno una prevalenza nei maschi rispetto alle femmine (rapporto 3:2). Sono generalmente lesioni congenite singole, localizzate soprattutto a livello di testa e collo, tronco o arti. Clinicamente, gli NICH si presentano come placche rilevate o noduli, di colore rosa-violaceo, con teleangectasie grossolane superficiali. Al tatto, queste lesioni risultano più calde rispetto alla cute normale circostante (**Figura 4**).

Figura 4. voluminosa massa vascolare teleangectasica parietoccipitale sx con segni di ulcerazione al centro e anello periferico di cute normale.



All'esame istologico, i campioni di NICH mostrano raccolte lobulari di piccoli vasi a parete sottile, con al centro grossi vasi di forma stellata. Le aree interlobulari contengono spesso vene dilatate, talvolta displastiche. Si osservano inoltre piccole arterie in numero aumentato, localizzate in prossimità dei vasi lobulari o di vene extralobulari anomale. Analogamente ai RICH, anche le lesioni NICH risultano negative alla colorazione GLUT1, permettendo così di distinguerle dagli emangiomi infantili tipici (7).

Gli NICH non regrediscono mai né vanno incontro a involuzione. Rimangono sostanzialmente invariati, salvo crescere proporzionalmente con il bambino e mostrare, col tempo, vene di drenaggio più evidenti alla periferia della lesione.

Il trattamento raccomandato è l'escissione chirurgica, spesso preceduta da embolizzazione preoperatoria nei casi di lesioni di grandi dimensioni per ridurre il rischio di sanguinamento.

Gli esami di imaging confermano la presenza di flusso rapido; alla risonanza magnetica le lesioni appaiono iperintense nelle sequenze T2, con aree di vuoto di flusso simili a quelle osservate negli IH. All'angiografia si evidenziano arterie afferenti di tipo arterioso, una opacizzazione capillare tumorale con piccoli canali arteriosi, ma assenza di drenaggio venoso precoce a differenza delle malformazioni artero-venose e delle fistole artero-venose.

Bibliografia

- 1) Chiller KG, Passero D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphological subtypes, and their relationship to race ethnicity and sex. *Arch Dermatol.* 2002;138:1567-1576.
- 2) Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence for accelerated involution. *J Pediatr.* 1996;128:329-335.
- 3) Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M, Kozakewich HPW, Burrows PE. Non-involuting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:1647-1654.
- 4) Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:875-882.
- 5) Konez O, Burrows P, Mulliken JB, et al. Angiographic features of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH). *Pediatr Radiol.* 2003;33:15-19.
- 6) Diociaiuti A, Bersani I, Dotta A, Braguglia A, Di Pede A, Iacobelli BD, Pughaloni F, Guido M, Di Fabio S, Toscano A, Conforti A, Bagolan P, El Hachem M. Giant rapidly involuting congenital haemangioma and Kasabach-Merritt phenomenon: A potentially underhanded trap. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Dec;37(12):e1441-e1443.
- 7) Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6:495-510.

TUFTED ANGIOMA

Il tufted angioma (TA) è una rara neoplasia vascolare cutanea benigna che si osserva principalmente in bambini (1). Può essere congenito o acquisito e circa il 50% dei casi viene diagnosticato entro il primo anno di vita (2).

Il TA colpisce più frequentemente i maschi, con predilezione per tronco, collo e arti. Nella regione cranio-cervicale, può interessare palpebre, padiglione auricolare, labbra e mucosa orale (3).

Le lesioni si manifestano di solito come tumori solitari o placche infiltranti di colore rosso cupo o violaceo (**Figura 3a**), talvolta associate a iperidrosi o ipertricosi (4) (**Figura 5**). La crescita è generalmente lenta, con successiva stabilizzazione, e la regressione spontanea è rara, ad eccezione dei casi congeniti.

Figura 5. chiazze multiple di consistenza aumentata, infiltrate, preauricolari e temporomandibolari in bambino di 7 anni affetto da tufted angioma



Può associarsi a fenomeno di Kasabach-Merritt (KMP), o a semplice coagulopatia cronica (1). Il KMP è una condizione potenzialmente fatale, caratterizzata da grave trombocitopenia e ipofibrinogenemia dovute all'intrappolamento intralesionale delle piastrine con attivazione piastrinica e consumo di fibrinogeno (5).

Clinicamente e istopatologicamente, il TA è strettamente correlato all'emangioendelioma kaposiforme (KHE). Microscopicamente, il TA è caratterizzato da lobuli dermici/sottocutanei di capillari disposti a "palle di cannone", rivestiti da cellule endoteliali lievemente tumefatte e talvolta fusate. Le cellule endoteliali risultano positive ai marcatori CD31, CD34, ERG, FLI-1 e fattore di von Willebrand, e in parte positive per i marcatori linfatici D2-40 e PROX- (6). Si osservano inoltre fibrosi nel collagene dermico e nel tessuto sottocutaneo.

Il trattamento del TA dipende dalla presenza di KMP, dall'estensione/localizzazione del tumore e dai sintomi associati (7). In genere può essere sufficiente l'osservazione clinica con un monitoraggio attento nei primi anni di vita per intercettare precocemente complicanze come il KMP (1). In caso di coagulopatia è utile l'aspirina a basse dosi. Il trattamento di prima linea prevede corticosteroidi orali, seguiti da sirolimus (8) e in seconda linea la vincristina (resezione o embolizzazione) (9). L'intervento chirurgico resta l'ultima opzione.

Bibliografia

- 1) Osio A, Fraitag S, Hadj-Rabia S, et al.. Clinical spectrum of tufted angiomas in childhood: a report of 13 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 2010;146:758–763.
- 2) Feito-Rodríguez M, Sánchez-Orta A, De Lucas R, et al. Congenital tufted angioma: a multicenter retrospective study of 30 cases. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:808–816.
- 3) Häußler SM, Uecker FC, Knopke S, et al. Tufted angiomas of the head and neck. *HNO.* 2018;66:1–6.
- 4) Herron MD, Coffin CM, Vanderhooft SL. Tufted angiomas: variability of the clinical morphology. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:394–401.
- 5) Mahajan P, Margolin J, Iacobas I. Kasabach-Merritt phenomenon: classic presentation and management options. *Clin Med Insights 69 Blood Disord.* 2017. <https://doi.org/10.1177/1179545X17699849>.
- 6) Le Huu AR, Jokinen CH, Rubin BP, et al. Expression of prox1, lymphatic endothelial nuclear transcription factor, in kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1563–1573.
- 7) Croteau SE, Gupta D. The clinical spectrum of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Semin Cutan Med Surg.* 2016;35:147–152.
- 8) Tasani M, Ancliff P, Glover M. Sirolimus therapy for children with problematic kaposiform haemangioendothelioma and tufted angioma. *Br J Dermatol.* 2017;177:e344–6.
- 9) Liu XH, Li JY, Qu XH, et al. Treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Int J Cancer.* 2016;139:1658–1666.

EMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME

Il KHE è un tumore vascolare raro, a comportamento borderline o localmente aggressivo, che colpisce prevalentemente neonati e bambini (1, 2). Le sedi più frequentemente interessate sono gli arti, seguiti da tronco, regione cervico-facciale e retroperitoneo. A livello cranio-cervicale, le localizzazioni più comuni comprendono collo, volto, cuoio capelluto e regione mastoidea (3). Il tumore si presenta di solito come una lesione cutanea infiltrante, che può estendersi a tessuto sottocutaneo, fascia, muscolo e osso. Macroscopicamente, il KHE si manifesta come un'area cutanea violacea-porporina, irregolare e a placca (4).

Sono stati descritti anche casi con interessamento viscerale (2).

Il KHE cresce inizialmente in modo rapido, tende poi a stabilizzarsi, ma difficilmente regredisce spontaneamente (5).

La complicanza più rilevante è il fenomeno di Kasabach-Merritt (KMP), che si sviluppa in circa il 70% dei casi (1). I fattori di rischio principali sono: età precoce, dimensioni > 8 cm, localizzazione retroperitoneale o mediastinica e coinvolgimento di più distretti anatomici.

L'imaging può aiutare a distinguere il KHE dal TA per l'atteggiamento estremamente infiltrante in profondità e un enhancement eterogeneo del primo rispetto al TA (6).

Istologicamente, si osserva un quadro in parte simile al TA. Lobuli vascolari confluenti di cellule endoteliali fusate e ipercellulari, talora disposte a "palle di cannone" e cellule fusate che circondano cellule endoteliali epitelioidi, dando un aspetto glomeruloide (2). Alla periferia dei lobuli sono frequenti i canali linfatici fessurati, insieme a microtrombi, eritrociti extravasati e depositi di emosiderina. L'immunoistochimica conferma la natura vascolare con positività per CD31, CD34, ERG, FLI-1 e fattore di von Willebrand, e positività dei marcatori linfatici D2-40 e PROX-1 nelle cellule fusate.

La chirurgia spesso non è praticabile a causa dell'estensione della lesione. In genere il trattamento di prima linea è costituito dallo steroide associato poi a sirolimus e a terapie antifibrinolitiche (2). Nonostante il trattamento il tasso di mortalità varia tra il 12% e il 24%, a causa soprattutto del KMP (7).

Bibliografia

- 1) Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr*. 2013;162:142–147.
- 2) Putra J, Gupta A. Kaposiform haemangioendothelioma: a review with emphasis on histological differential diagnosis. *Pathology*. 2017;49:356–362.
- 3) Wong BLK, Lee VNY, Tikka T, et al. Kaposiform haemangioendothelioma of the head and neck. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:156–168.
- 4) Mac-Moune Lai F, To KF, Choi PC, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: five patients with cutaneous lesion and long follow-up. *Mod Pathol*. 2001;14:1087–1092.
- 5) Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, et al. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:1647–1654.
- 6) Calvo-Garcia MA, Kline-Fath BM, Adams DM, et al. Imaging evaluation of fetal vascular anomalies. *Pediatr Radiol*. 2015;45:1218–1229.
- 7) Hauer J, Graubner U, Konstantopoulos N, et al. Effective treatment of kaposiform hemangioendotheliomas associated with Kasabach-Merritt phenomenon using fourdrug regimen. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:852–854.

17.2 ANGIOFIBROMA

Mario Rigante^{1,2}, Giovanni Cristallì³, Jacopo Galli¹.

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Organi di Senso e Torace - U.O.C. di Otorinolaringoiatria, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" - IRCCS – Roma

² Ospedale Isola Tiberina – Gemelli Isola – Roma

³ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS - U.O.C. Otorinolaringoiatria

ABSTRACT

L'angiofibroma giovanile del rinofaringe (JNA) è un tumore raro, benigno ma localmente aggressivo e vascolare che colpisce esclusivamente i maschi adolescenti. Nonostante la natura istologica benigna, determina una morbidità significativa per la sua localizzazione anatomica, la tendenza a un'invasione locale estesa e la propensione a emorragie gravi. Questo capitolo offre una revisione completa dell'epidemiologia, della patogenesi, della presentazione clinica, degli approcci diagnostici, dei sistemi di stadiazione e delle strategie contemporanee di gestione del JNA. Gli sviluppi recenti nelle tecniche chirurgiche endoscopiche, nei protocolli di embolizzazione preoperatoria e nella valutazione radiologica hanno notevolmente migliorato gli esiti dei pazienti riducendo al contempo la morbidità. Il capitolo sottolinea l'importanza di una gestione multidisciplinare e discute gli approcci terapeutici emergenti per la malattia recidivante o residua.

Parole chiave: Angiofibroma giovanile del rinofaringe, rinofaringe, tumore vascolare, chirurgia endoscopica, embolizzazione

INTRODUZIONE

L'angiofibroma giovanile del rinofaringe è tra i tumori benigni più complessi trattati in otorinolaringoiatria e in chirurgia testa-collo. Descritto per la prima volta da Ippocrate nell'antica Grecia come "polipo che sanguina", il JNA rappresenta meno dello 0,5% di tutti i tumori della testa e del collo e circa lo 0,05% di tutte le neoplasie (Boghani et al., 2013). La sua predilezione per i maschi adolescenti, associata a un comportamento localmente aggressivo e a un elevato rischio di emorragie, richiede una notevole esperienza nella diagnosi e nel trattamento.

L'importanza clinica del JNA va oltre la sua rarità. Origina dalla fossa sfenopalatina e dalla parete posterosuperiore del rinofaringe e tende a estendersi verso regioni critiche della base cranica, con rischio di gravi compromissioni funzionali e di complicanze potenzialmente letali. La vicinanza a strutture nervose e vascolari vitali, incluse l'arteria carotide interna, il nervo ottico, il parenchima cerebrale e, talvolta, il tronco encefalico, richiede un'accurata valutazione dell'imaging preoperatoria, preparazione con embolizzazione e pianificazione ed esecuzione chirurgica meticolose.

EPIDEMIOLOGIA E DEMOGRAFIA

Il JNA presenta una distribuzione demografica estremamente ristretta, che colpisce esclusivamente i maschi durante l'adolescenza e la prima età adulta. L'incidenza massima si riscontra tra i 10 e i 25 anni, con la massima frequenza tra i 14 e i 18 anni (Glad et al., 2018). Il tumore non mostra predilezioni razziali o etniche evidenti, anche se in alcune aree geografiche si registrano tassi di incidenza più elevati, verosimilmente legati a fattori genetici o ambientali.

L'incidenza annuale stimata del JNA è di 1 caso su 150.000 adolescenti maschi nelle popolazioni occidentali (Boghani et al., 2013). In aree endemiche, in particolare in alcune zone dell'Egitto e dell'India, si osservano incidenze molto più elevate, il che suggerisce la presenza di cofattori ambientali o genetici. L'esclusività nei maschi ha portato a numerose indagini sugli effetti ormonali, in particolare sul ruolo del testosterone e del diidrotestosterone nello sviluppo e nella progressione del tumore.

EZIOPATOGENESI

Patogenesi Molecolare

La precisa etiologia del JNA non è ancora del tutto chiarita, sebbene studi molecolari recenti abbiano fornito informazioni significative sulla patogenesi. L'esclusività nei maschi adolescenti suggerisce un forte coinvolgimento dei fattori ormonali, in particolare degli androgeni. Sono stati identificati recettori per il testosterone nel tessuto JNA e si osserva spesso una regressione tumorale dopo la pubertà, a sostegno dell'ipotesi ormonale (Hwang et al., 2012).

Inoltre, le più recenti ricerche genetiche hanno identificato *anomalie cromosomiche*, in particolare *delezioni del cromosoma 17q*, con coinvolgimento del gene β -catenina e attivazione del pathway Wnt. Il *pathway di segnalazione Wnt* sembra svolgere un ruolo cruciale nella patogenesi, con l'accumulo nucleare di β -catenina nelle cellule tumorali.

Fisiopatologia Vascolare

Il JNA è caratterizzato da una vascularizzazione particolarmente complessa e unica, che rappresenta uno dei fattori più critici nella sua gestione clinica. Le cellule endoteliali del tumore proliferano in modo anomalo all'interno di uno stroma fibroso ricco di collagene, ma privo di componente muscolare liscia nelle pareti dei vasi sanguigni. Questa assenza di muscolatura liscia rende i vasi del JNA fragili e incapaci di rispondere adeguatamente agli stimoli vasocostrittori, il che rende il tumore estremamente suscettibile a emorragie anche a seguito di lievi traumi o manipolazioni, come il semplice soffiarsi il naso o durante procedure diagnostiche.

L'angiogenesi è massicciamente promossa dall'elevata espressione di fattori proangiogenici come il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) e il Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), favorendo la formazione di nuovi vasi sanguigni disfunzionali. L'ampio apporto di sangue al tumore è garantito principalmente dai rami dell'arteria carotide esterna – in particolare dalle arterie sfenopalatina, mascellare interna e palatina maggiore – che forniscono il sostegno emodinamico necessario alla crescita e all'espansione locale

neoplastica.

Nei casi più avanzati, il tumore può estendere le sue connessioni vascolari anche ai rami della carotide interna, aumentando ulteriormente la complessità e il rischio chirurgico. La formazione di anastomosi arteriose pericolose può rendere difficile l'embolizzazione preoperatoria, aumentando il rischio di ischemie cerebrali accidentali qualora vi sia migrazione degli agenti embolizzanti nei circoli intracranici.

Dal punto di vista istologico, i vasi del JNA presentano pareti sottili e l'assenza della lamina elastica interna, con frequenti microaneurismi. Questo pattern vascolare è responsabile anche delle elevate perdite ematiche intraoperatorie, che richiedono tecniche chirurgiche raffinate e una preparazione ematologica e anestesiológica estremamente meticolosa.

In sintesi, la fisiopatologia vascolare del JNA svolge un ruolo centrale nella clinica, nella diagnosi e nel trattamento della malattia e contribuisce in modo determinante alle principali complicanze associate a questa neoplasia. L'angiogenesi è stimolata dall'aumentata espressione di VEGF e bFGF, inducendo la formazione di canali vascolari irregolari e dilatati.

Un importante contributo alla comprensione delle origini del JNA è stato dato dai lavori di Schick et al., che hanno suggerito una correlazione tra *la malformazione vascolare* e un'anomalia vascolare persistente derivante dall'arteria branchiale (*Atavismo vascolare per incompleta regressione dell'arteria del I arco branchiale*). Questa teoria vascolare è complementare alle ipotesi genetiche e ormonali e trova riscontro nelle osservazioni anatomopatologiche che documentano la presenza di residui vascolari embrionali nel sito di insorgenza tipico del tumore. Il modello proposto da Schick e colleghi, pertanto, integra la componente vascolare congenita come possibile fattore predisponente e spiega almeno in parte la particolare localizzazione anatomica (Schick et al., 2000).

ASPETTI ANATOMICI

Sede di Origine

Il JNA origina invariabilmente dalla parete posterolaterale del rinofaringe, specificamente nella regione del forame sfenopalatino e nella porzione posteriore del meato medio, nella fossa pterigomascellare. Questa sede costante è fondamentale sia per l'interpretazione diagnostica sia per la pianificazione chirurgica. Il tumore nasce tipicamente alla giunzione tra l'osso sfenoide e il palatino, vicino al canale vidiano (**Figura 1**).

Modalità di Espansione

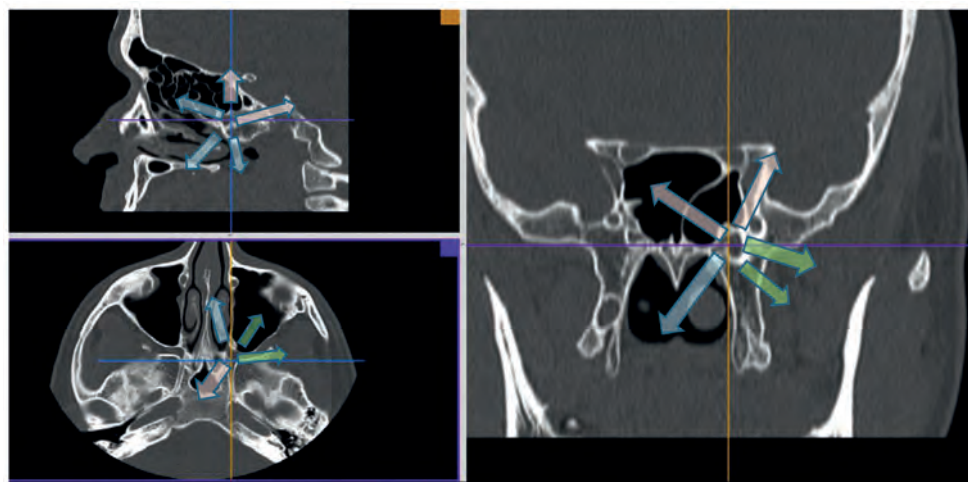
La lesione ha una tipica propensione a crescere nell'osso spugnoso del basisfenoide, con un pattern di crescita intraosseo e sottomucoso di tipo espansivo e non infiltrativo; pertanto, la dissezione è facile e avviene generalmente dai tessuti molli. Solo nel 10-20% dei casi è presente un'estensione endocranica all'esordio. Il JNA mostra modalità di espansione lungo vettori prevedibili; tali modalità correlano la stadiazione e la prognosi. Ecco i principali vettori di espansione:

1. Estensione in cavità nasale: espansione mediale nell'area posteriore della cavità nasale

e coana

2. Coinvolgimento della fossa pterigopalatina: espansione laterale attraverso il forame sfenopalatino
3. Estensione nella fossa infratemporale: attraverso la fessura pterigomascellare
4. Erosione della base cranica: coinvolgimento di seno sfenoidale, clivus e seno cavernoso
5. Estensione intracranica: rara ma severa, con penetrazione durale

Figura 1. Diagramma anatomico delle modalità di espansione tipiche del JNA



PRESENTAZIONE CLINICA

Sintomi precoci

L'insorgenza del JNA è spesso insidiosa, con sintomi che evolvono lentamente nel corso di mesi o anni. La triade classica si osserva in circa il 90% dei casi (Tyagi et al., 2006). I sintomi possono inizialmente essere attribuiti a condizioni comuni, come la rinite allergica o la sinusite cronica, ritardando la diagnosi. L'ostruzione nasale unilaterale è tipicamente il primo sintomo, inizialmente intermittente e destinata a progredire fino all'ostruzione completa. Non risponde ai decongestionanti e tende a peggiorare col tempo.

L'*epistassi* è il sintomo più preoccupante e si osserva nell'80-90% dei casi. Il sanguinamento è generalmente severo e ricorrente e può essere fatale. Spesso si manifesta spontaneamente o dopo traumi minimi (come soffiarsi il naso o un esame obiettivo). La gravità dell'*epistassi* è correlata alla vascolarizzazione e alle dimensioni tumorali, con i casi avanzati che possono richiedere interventi d'urgenza.

Sintomi avanzati

L'aumento di volume o l'espansione oltre il rinofaringe induce altri sintomi correlati all'anatomia coinvolta:

- **Asimmetria facciale:** gonfiore della guancia e proptosi per estensione nella fossa infratemporale.

- **Ipoacusia trasmissiva:** Danno alla tuba di Eustachio per ostruzione rinofaringea
- **Deficit dei nervi cranici:** coinvolgimento dei nervi II, III, IV, V, VI in caso di coinvolgimento della base cranica
- **Cefalea:** spesso severa e refrattaria agli analgesici
- **Disturbi respiratori del sonno:** ostruzione nasale severa

APPROCCIO DIAGNOSTICO

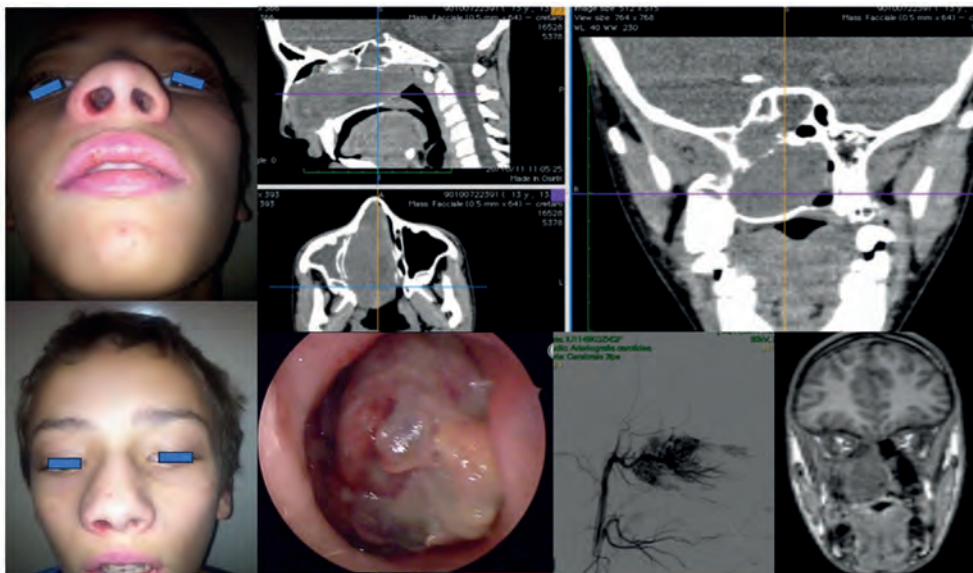
Esame clinico

L'esame obiettivo nei casi sospetti di JNA deve essere estremamente cauto, per via del rischio di sanguinamento massivo. La manipolazione diretta o la biopsia sono controindicate fino al completamento degli accertamenti di imaging e della pianificazione chirurgica.

La rinoscopia anteriore può mostrare una massa liscia, lobulata, rosso-violacea nella cavità nasale posteriore. La superficie è spesso liscia, talvolta cerebriforme. La palpazione è da evitare per il rischio di emorragia.

La rinoscopia posteriore o la rinofaringoscopia mostra la componente rinofaringea. Il tipico posizionamento sulla parete posterolaterale del rinofaringe, insieme alla presentazione clinica nel maschio adolescente, suggerisce fortemente la diagnosi (**Figura 2**).

Figura 2. JNA in un ragazzo di 13 anni con lesione estesa alla fossa cranica ed al rinofaringe che, oltre ad aver determinato ostruzione nasale, deformità della piramide nasale con distopia. Le immagini TC in multiplanari evidenziano l'epicentro a livello della fossa pterigomascellare destra. La deformità ed erosione del basisfenoide, immagine endoscopica della lesione di colorito carnoso e sanguinato al tocco ed immagini dell'arteriografia pretrattamento chirurgico.

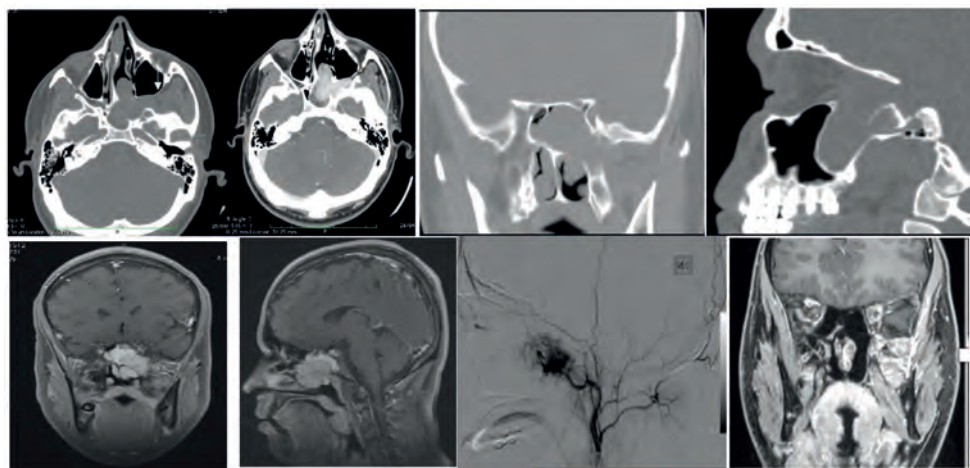


Valutazione radiologica

La risonanza magnetica (RM) è il gold standard per la diagnosi. La valutazione radiologica svolge un ruolo centrale nel percorso diagnostico del JNA e nella pianificazione del trattamento. La sua capacità di distinguere i diversi tessuti molli e di definire l'estensione della malattia è fondamentale sia per una diagnosi accurata sia per lo studio dei rapporti tra il tumore e strutture critiche quali la base cranica, i vasi sanguigni e i nervi. In particolare, il JNA si presenta in RM con un segnale intermedio-basso nelle sequenze T1, mentre appare iperintenso e disomogeneo nelle T2, spesso con "flow void", vuoti da flusso che indicano vasi sanguigni afferenti. Dopo la somministrazione di gadolinio, il tumore mostra un rinforzo marcato ma irregolare, talvolta con un aspetto "cerebriforme" pressoché diagnostico ed un segnale iperintenso alle immagini con mdc.

A completare il quadro diagnostico contribuisce la **tomografia computerizzata (TC)**, particolarmente utile per valutare il coinvolgimento osseo. Le immagini TC consentono di visualizzare segni caratteristici, come l'erosione e il rimodellamento dello sfenoide e delle lamine pterigoidee, nonché l'allargamento della fossa pterigopalatina e della fessura pterigomascellare. L'epicentro è a livello della fossa pterigopalatina e la successiva crescita avviene in direzioni diverse, seguendo i foramina del basicranio. La TC definisce il rimodellamento/erosione ossea (sfenoide, lamine pterigoidee, fossa pterigopalatina e fessura pterigomascellare) e consente di riconoscere segni tipici, come il segno antrale di Holmann-Miller e, nel post-operatorio, il 'chopstick sign', come segni di resezione completa (**Figura 3**).

Figura 3. Un segno distintivo osservabile in TC è il cosiddetto "segno antrale" o di Holmann-Miller della parete posteriore del seno mascellare (**Figura 2a**). Altro segno radiologico patognomonico è quello di «Ram Haran» (**Figura 2c**): si riferisce all'allargamento del cuneo pterigoideo osservato in una TC preoperatoria. Infine, il segno delle bacchette cinesi "Chopstick Sign": questo termine descrive l'aspetto delle due lamine pterigoidee in una TC postoperatoria, che appaiono come due linee parallele, simili a un paio di bacchette. Ha un valore prognostico importante, poiché la sua presenza indica la completa rimozione chirurgica del tumore e un rischio di recidiva ridotto.



L'**angiografia digitale (DSA)** riveste un'importanza particolare, soprattutto nella fase preoperatoria. Questa tecnica, oltre a consentire una mappatura dettagliata della vascolarizzazione del tumore, è fondamentale per identificare con precisione i vasi afferenti principali e le anastomosi rischiose, nonché per valutare la reale idoneità all'embolizzazione. Oltre ai classici approcci di embolizzazione selettiva mediante agenti solidi e liquidi, negli ultimi anni si sta affermando anche la tecnica di embolizzazione per puntura diretta del tumore, con l'impiego di agenti liquidi come SQUID, soprattutto nei casi con apporto vascolare complesso o con accesso arterioso difficile. Questa metodica consente una chiusura efficace dei vasi terminali all'interno della massa neoplastica, migliorando il controllo emorragico intra- e post-operatorio (Colombi et al., 2022). La scelta della strategia embolizzante viene dunque personalizzata in base alle caratteristiche anatomiche e vascolari del singolo paziente, coinvolgendo attivamente il gruppo multidisciplinare (Pedicelli et al., 2020).

Così, la sinergia tra le varie metodiche radiologiche consente una diagnosi completa e accurata, ponendo le basi per un trattamento mirato e sicuro.

SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE

Sono in uso diverse classificazioni (ad es. Radkowski, Fisch, Andrews, Onerci, UPMC), tutte basate sull'estensione loco-regionale (cavità nasale, seni paranasali, fossa pterigopalatina, fossa infratemporale, orbita, base cranica e cavità intracranica). Gli stadi iniziali (lesioni confinate alla cavità nasale/rinofaringe con minima estensione paranasale) sono candidati ideali alla resezione endoscopica, mentre gli stadi avanzati, con estensione intracranica o orbitale significativa, possono richiedere approcci combinati o trattamenti alternativi. La stadiazione di Pittsburgh prevede inoltre l'integrazione delle informazioni sulla vascolarizzazione residua e sull'eventuale embolizzazione.

Stadiazione di Radkowski

Il sistema più diffuso si basa sull'estensione anatomica (Radkowski et al., 1996):

Stadio I: Limitato a rinofaringe e cavità nasale

- IA: Limitato a coane posteriori e volta rinofaringea
- IB: Estensione ai seni paranasali

Stadio II: Estensione a fossa pterigopalatina

- IIA: Minima estensione attraverso il forame sfenopalatino
- IIB: Coinvolgimento completo della fossa pterigopalatina ± erosione delle ossa orbitarie
- IIC: Estensione in fossa infratemporale ± guancia

Stadio III: Estensione alla base cranica

- IIIA: Erosione cranica (estensione intracranica minima)
- IIIB: Estensione intracranica estesa ± seno cavernoso

Stadiazione di Andrews

Andrews et al. (2009) hanno proposto una stadiazione endoscopica basata sugli approcci chirurgici:

- **Tipo I:** Limitato al rinofaringe (resezione endoscopica)
- **Tipo II:** Estensione a seno sfenoidale/fossa pterigopalatina (resezione endoscopica)
- **Tipo III:** Estensione a fossa infratemporale (approccio combinato)
- **Tipo IV:** Estensione intracranica (brain team combinato)

Classificazione UPMC (University of Pittsburgh)

La classificazione di Pittsburgh per l'angiofibroma nasofaringeo giovanile (JNA) si riferisce principalmente al sistema di staging proposto dall'University of Pittsburgh Medical Center (UPMC), sviluppato per guidare l'approccio chirurgico endoscopico, tenendo conto dell'estensione tumorale, dell'erosione della base cranica e della vascolarizzazione residua post-embolizzazione (Sniderman C, 2010). Stadi I e II generalmente vascolarizzata da arteria carotide esterna, rimuovibile endoscopicamente con bassa morbilità, Stadio III con rischio intermedio ed erosione della base cranica ma nessun apporto vascolare dalla carotide interna e stadio IV e V: lesioni ad alto rischio con vascolarizzazione significativa dalla carotide interna ed estensione intracranica a rischio (mediale alla carotide interna o attraverso la fessura orbitaria). È importante perché guida alla scelta dell'approccio chirurgico, che può essere endoscopico, open o combinato, e prevede una maggior morbilità immediata (emorragia, necessità di più interventi) e recidive rispetto a classificazioni precedenti come quelle di Radkowski o Fisch, integrando gli avanzamenti endoscopici e l'embolizzazione.

Tabella 1. Stadiazione UMPC (Snidermann C. 2010)

Stadio	Estensione e caratteristiche	Gestione tipica
I	Cavità Nasale, fossa pterigopalatina	Tumori piccoli senza embolizzazione preoperatoria
II	Seni paranasali, fossa pterigopalatina laterale; assenza di vascolarizzazione residua	Approccio endoscopico endonasale
III	Erosione della base cranica, coinvolgimento orbitario/fossa infratemporale; assenza di vascolarizzazione post-embolizzazione	Approccio endoscopico endonasale
IV	Erosione della base cranica, coinvolgimento orbitario/fossa infratemporale; presenza di vascolarizzazione post-embolizzazione da circolazione intracranica (ICA)	Approccio combinato
V M o L	Estensione intracranica con vascolarizzazione residua dopo embolizzazione	Approccio combinato multidisciplinare (M=mediale, seno cavernoso; L=laterale, fossa cranica media)

Nel 2017, Janakiram propone un nuovo sistema di stadiazione preoperatoria (Janakiram Staging System, JSS), basato sull'analisi dettagliata di TC ad alta risoluzione in una coorte di 242 pazienti maschi operati in endoscopia nell'arco di 9 anni. Questo sistema suddivide i JNA in 5 stadi e sottostadi in funzione dell'estensione topografica del tumore alla base cranica e ai compartimenti adiacenti, e correla in modo esplicito ogni stadio a un approccio chirurgico endoscopico o endoscopico-assistito ben codificato, inclusi gli accessi multicorridoio per le lesioni più avanzate. L'analisi dimostra che il JSS correla meglio dei sistemi di classificazione precedenti con variabili clinicamente rilevanti, come la perdita ematica intraoperatoria, la necessità di interventi in più tempi e il tasso di recidiva, con un coefficiente di correlazione pari a 0,92 tra lo stadio e il sanguinamento. Lo studio evidenzia inoltre il ruolo cruciale del pterygoid wedge, identificato come epicentro di origine e come sito iniziale più frequente di residui/recidive, e mostra come il perfezionamento della tecnica di fresatura di questa regione abbia ridotto significativamente le recidive. Viene descritta in dettaglio la strategia di dissezione centripeta e di resezione segmentaria, che privilegia il controllo diretto dei vasi afferenti alla lesione senza ricorrere routinariamente all'embolizzazione preoperatoria, riducendo così il rischio di complicanze neurologiche. I risultati complessivi mostrano un basso tasso di residuo (7,8%) e di recidiva (9,1%), anche in stadi avanzati con coinvolgimento di Meckel, del seno cavernoso, della fossa cranica media e della carotide interna, a conferma dell'efficacia e della sicurezza degli approcci endoscopici estesi (Janakiram 2017).

Recentemente è stato infine proposto un nuovo sistema classificativo dal gruppo indiano (Mishra 2025). L'articolo propone un nuovo sistema di stadiazione completo per l'angiofibroma nasofaringeo, integrando tre componenti: lo stato anatomico composto (CAS), lo score sintomatico composto (CSS) e lo stato funzionale (FPS). Il CAS descrive in modo sistematico l'estensione tumorale in quattro direzioni (anteriore, posteriore, laterale e superiore), con una gerarchia di stadi da I a IVB che riflette la complessità anatomica e aiuta a pianificare l'intervento chirurgico e a stratificare il rischio. Il CSS valuta la gravità dei sintomi (epistassi, ostruzione nasale, deformità facciale, sintomi intracranici) su una scala da 0 a 5, mentre il FPS stima la funzionalità del paziente e la fattibilità dell'intervento, considerando sia la morbidità soggettiva sia le preferenze del paziente e del chirurgo. Questo modello integrato è stato sviluppato con il metodo Delphi da un gruppo di esperti e validato retrospettivamente su 145 pazienti, dimostrando che il CAS correla bene con il volume tumorale e il CSS, soprattutto nelle estensioni laterali e superiori. Il CSS è associato a una malattia più avanzata, mentre il FPS si correla soprattutto con l'estensione anteriore, che spesso determina un impatto psicosociale maggiore. Il sistema supera i limiti dei vecchi schemi di stadiazione, che si basavano quasi esclusivamente sull'estensione anatomica e non consideravano adeguatamente i parametri funzionali e sintomatici, offrendo così un quadro più completo dello stato di malattia e uno strumento utile per la gestione clinica e la ricerca multicentrica.

STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Trattamento e ruolo dell'endoscopia

La chirurgia è il trattamento di scelta, con resezione completa quando possibile, e quasi sempre preceduta da embolizzazione selettiva. L'endoscopia endonasale, anche estesa (EEE, inclusa, ad es., la maxillectomia anteromediale tipo Denker), ha progressivamente soppiantato molti approcci transfacciali e cranio-facciali, consentendo resezioni radicali con minore morbidità, minori perdite ematiche e degenza più breve.

Radioterapia e altri trattamenti

La radioterapia (RT convenzionale, IMRT o stereotassica) è di solito riservata a tumori non resecabili, recidive multiple, estensione intracranica non separabile o controindicazioni chirurgiche; garantisce un buon controllo locale, ma va bilanciata con i potenziali effetti tardivi nei pazienti giovani.

Terapie mediche (antiandrogeni, antiangiogenici, farmaci mirati) sono in studio o utilizzate in casi selezionati, spesso come complemento, mentre l'osservazione attiva è stata proposta solo in casistiche limitate, data la probabilità di progressione e di complicanze.

Approcci chirurgici

Preparazione preoperatoria

La gestione ottimale richiede una pianificazione accurata e un team multidisciplinare.

Punti chiave:

1. **Valutazione ematologica:** Emocromo, coagulazione, tipizzazione e cross-match
2. **Valutazione cardiovascolare:** funzione cardiaca e controllo pressorio
3. **Consulto anestesiológico:** Piano per ipotensione controllata e trasfusioni massive
4. **Coordinamento con la banca del sangue:** Adeguata disponibilità di emocomponenti
5. **Preparazione del team chirurgico:** Coordinare ORL, neurochirurgia e radiologia interventistica

Embolizzazione preoperatoria

L'embolizzazione preoperatoria è diventata pratica standard, riducendo notevolmente le perdite ematiche intraoperatorie e migliorando la visualizzazione. Si esegue 24-72 h prima dell'intervento per ridurre lo sviluppo di circoli collaterali.

Le tecniche di embolizzazione prevedono l'uso di diversi materiali, selezionati in base al calibro dei vasi e al grado di occlusione desiderato. Le particelle di PVA (150–250 μm) servono a chiudere in modo selettivo i piccoli rami arteriosi distali, mentre le spirali vengono impiegate per occludere vasi di calibro maggiore. Tra gli agenti liquidi, il N-butyl-cianoacrilato permette un'occlusione profonda e stabile del letto vascolare, mentre i palloncini endovascolari possono determinare un arresto temporaneo o

definitivo del flusso nel vaso target.

Il successo dell'embolizzazione supera il 90% per i rami della carotide esterna, consente una riduzione della perdita ematica intraoperatoria compresa tra il 40% e il 60% secondo le principali casistiche (Mohindra et al., 2011; Sennes et al., 2003) e aumenta la probabilità di resezione completa del tumore, riducendo al contempo il rischio di complicanze maggiori associate all'intervento.

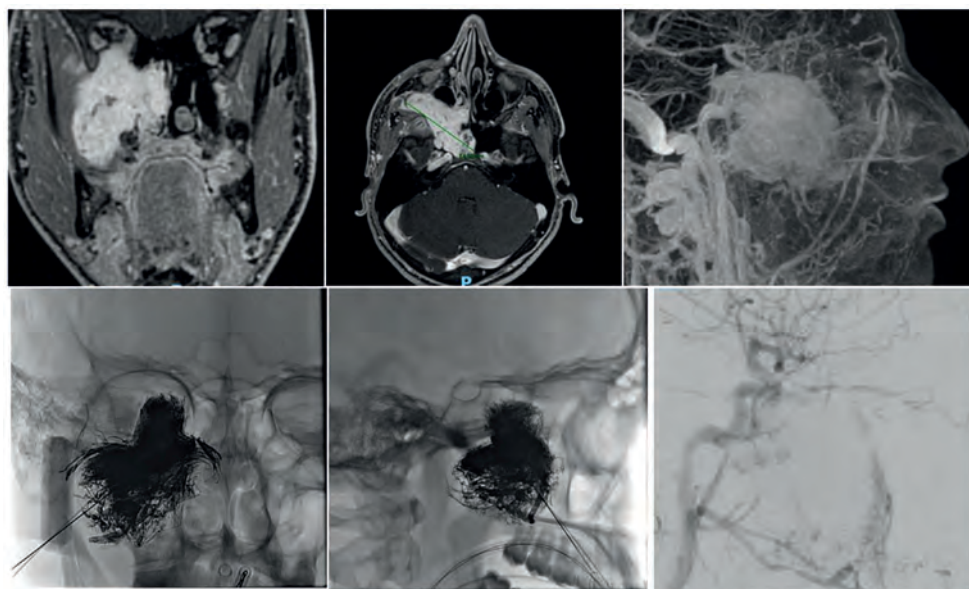
L'embolizzazione preoperatoria rappresenta attualmente uno degli step fondamentali nella gestione del JNA; tuttavia, non è priva di rischi: possono verificarsi complicanze ischemiche, danni neurologici o necrosi tissutale, soprattutto in presenza di anastomosi tra la carotide esterna e quella interna o in caso di migrazione non intenzionale dell'agente embolizzante verso il sistema nervoso centrale.

Nei casi in cui il tumore riceva rami significativi dalla carotide interna, l'embolizzazione può essere controindicata o estremamente rischiosa. In questi casi, si raccomanda una pianificazione multidisciplinare dettagliata ed è spesso necessaria l'assistenza intraoperatoria angiografica.

Recenti lavori hanno descritto anche l'uso di emboli a rilascio controllato e di nuove tecnologie che consentono una maggiore selettività e sicurezza del trattamento (Berezina et al., 2020).

Rimane fondamentale la collaborazione fra otorinolaringoiatra, neuroradiologo interventista e anestesista, sia nella fase di pianificazione sia durante l'intervento.

Figura 4. Embolizzazione mediante ago percutaneo ed utilizzando SQUID per voluminoso angiofibroma esteso anche al seno cavernoso ed alla fessura orbitaria di destra e con una propaggine laterale nella regione della fossa pterigomascellare infratemporale. Al termine della procedura si osserva la completa devascularizzazione del tumore, che si osserva anche al termine dell'angiografia.



Principi generali del trattamento chirurgico

L'obiettivo è la resezione completa, riducendo al minimo il sanguinamento e la morbidità funzionale ed estetica. La scelta dell'approccio si basa sulla stadiazione, sul volume tumorale, sul pattern di estensione (fossa pterigopalatina, infratemporale, orbita, seno cavernoso, base cranica) e sull'esperienza del centro; in diversi lavori l'endoscopia è considerata trattamento di prima linea negli stadi I–II e in molti III, demandando gli approcci transfacciali o cranio-facciali nei casi con marcata estensione laterale/intracranica.

Nel trattamento chirurgico dell'angiofibroma nasofaringeo giovanile la chirurgia endoscopica endonasale (semplice o estesa/EEE) è oggi il gold standard per la maggior parte dei tumori piccoli-intermedi e per molte forme avanzate selezionate, mentre gli approcci aperti o combinati restano indicati per estensioni molto laterali o intracraniche complesse.

Tecnica endoscopica endonasale standard

La resezione endoscopica classica prevede l'accesso mono- o binarinale in anestesia generale ipotensiva, con set di ottiche 0°–45° e strumentario dedicato, spesso senza necessità di incisioni cutanee. I passaggi tipici includono: uncinectomia e antrostomia allargata, etmoidectomia selettiva, sfenotomia, ampia medializzazione/resezione del turbinato medio, identificazione e legatura/clip/ablazione (talora laser) del peduncolo a livello dei forami sfenopalatino e pterigopalatino, quindi dissezione extracapsulare fino alle cavità nasale, dei seni, della rinofaringe e delle porzioni accessibili della fossa pterigopalatina e della base cranica.

Estensioni dell'approccio standard / Extended Endonasal Approaches (EEE)

Per tumori voluminosi o con estensione in fossa pterigopalatina, infratemporale e basi craniche, si utilizzano approcci endoscopici estesi (EEE), spesso con maxillectomia endoscopica tipo Denker o con corridorio transmascellare endoscopico/translabiale (Caldwell-Luc).

Studi recenti mostrano che, con EEE, anche stadi avanzati (UPMC IV–V, Radkowski III, con invasione infratemporale e intracranica mediale) possono essere trattati per via endoscopica, con tassi di resezione completa superiori al 80%, degenza ridotta e assenza di esiti estetici significativi.

Vantaggi dell'approccio endoscopico

Rispetto agli approcci transfacciali o transpalatini, l'endoscopia offre un campo di vista ingrandito e angolato "around the corner", con una migliore visualizzazione di recessi critici (apice orbitario, seno sfenoidale, clivus, regione pterigoidea) e un miglior controllo del sanguinamento locale.

Si associa a minore morbidità (assenza di cicatrici cutanee, ridotte alterazioni occlusali/palato, minore dolore), a minori giorni di ricovero e, spesso, a minori perdite ematiche totali, pur con la variabile rappresentata dal volume tumorale.

Limiti dell'endoscopia e indicazioni agli approcci combinati/aperti

I principali limiti riguardano: estensione molto laterale nella fossa infratemporale, coinvolgimento esteso dell'ala maggiore dello sfenoide e della base cranica laterale, invasione del seno cavernoso o ampia estensione intradurale, in cui il rischio per nervi cranici e vasi maggiori rende preferibili approcci combinati (endoscopico + cranio-facciale/laterale).

In queste situazioni si utilizzano approcci ibridi per ottenere un accesso più diretto alla porzione laterale del tumore, oppure combinazioni con craniotomie subtemporali o orbito-zigomatiche per il controllo intracranico e della fossa infratemporale profonda.

Ruolo e limiti dell'embolizzazione e gestione del sanguinamento

L'embolizzazione transarteriosa preoperatoria è considerata standard nella maggior parte delle serie, tuttavia, studi recenti su casi selezionati (stadi II–inizio III) suggeriscono la possibilità di resezione endoscopica sicura anche senza embolizzazione (Janakiram et al. 2017), con sanguinamento accettabile se si dispone di anestesia ipotensiva efficace, di esperienza chirurgica avanzata e di strumentazione adeguata (clip, bipolari, radiofrequenza/laser).

Indicazioni specifiche all'approccio endoscopico

In sintesi, *l'endoscopia pura* è indicata per:

- Tumori Radkowski I–II (UPMC I–III) confinati alla cavità nasale, alla rinofaringe, ai seni paranasali e alla pterigopalatina, con estensione limitata in direzione infratemporale/cranica.
- Recidive limitate in sedi accessibili endoscopicamente, in cui la buona visibilità consente resezioni mirate con una morbidità addizionale ridotta.

EEE o endoscopia + transmaxillare/sublabiale è indicata per:

- Tumori voluminosi con marcata estensione pterigopalatina e infratemporale mediale, porzione mediale della base cranica e intraduro/intracranico mediale, se i piani critici (carotide interna, seno cavernoso) sono ben separabili dalle immagini.
- Pazienti giovani in cui si desidera evitare esiti estetici o deformità mascellari associate ai grandi accessi transfacciali tradizionali, accettando eventualmente resezioni stadiate, anche in 2 tempi, se il sanguinamento è eccessivo.

Gestione intraoperatoria

Nella gestione intraoperatoria il controllo delle perdite ematiche rappresenta l'aspetto critico, data l'elevata vascolarizzazione del tumore. Si adotta un'ipotensione controllata, mantenendo la pressione arteriosa media (PAM) tra 60 e 65 mmHg, associata a una tecnica chirurgica "a quattro mani", che richiede chirurghi esperti per ottimizzare precisione e rapidità delle manovre.

Il monitoraggio emodinamico in tempo reale è essenziale per adattare tempestivamente le strategie terapeutiche, integrato con sistemi rapidi di infusione e di trasfusione per compensare le perdite acute. In casi selezionati, il riutilizzo del sangue mediante cell-salvage permette di minimizzare le trasfusioni allogene, riducendo i rischi associati

Dal punto di vista anestesilogico, si garantisce un accesso venoso adeguato fin dall'induzione, con monitoraggio invasivo della pressione arteriosa per una valutazione precisa dello stato emodinamico. Per interventi con rischio di trasfusioni massive, si posiziona un accesso venoso centrale, mentre una stretta collaborazione tra équipe chirurgica e anestesisti favorisce decisioni condivise e fluide durante l'operazione

Complicanze

Le complicanze tipiche dell'approccio endoscopico per l'angiofibroma nasofaringeo giovanile includono sanguinamento intraoperatorio significativo, lesioni orbitali o della base cranica con possibile fistola liquorale, aderenze nasali e, più raramente, stenosi subglottica legata a un'intubazione prolungata.

Complicanze intraoperatorie

Tra le complicanze intraoperatorie, l'emorragia massiva è la più frequente e pericolosa, con un'incidenza compresa tra il 5% e il 15% anche dopo l'embolizzazione preoperatoria; richiede tamponamento immediato, supporto ematico intensivo e, se necessario, angiografia d'emergenza. La fistola liquorale si verifica nel 2-8% dei casi con coinvolgimento della base cranica e può essere prevenuta mediante una dissezione meticolosa sui piani anatomici, gestendola mediante una ricostruzione multilayer immediata. Le lesioni dei nervi cranici, più frequenti negli stadi avanzati o in pazienti con pregressi interventi e varianti anatomiche, colpiscono tipicamente i nervi II, V e VI; la prevenzione passa attraverso il neuromonitoraggio intraoperatorio, quando indicato.

Complicanze postoperatorie precoci

Nelle prime 30 giornate postoperatorie si osservano emorragia secondaria (3-5%), infezione della ferita (1-2%), meningite (rara, <1%) e deficit temporanei dei nervi cranici, che richiedono un monitoraggio stretto per una gestione tempestiva.

Complicanze postoperatorie tardive

Oltre i 30 giorni, le recidive tumorali (5-15%), l'anosmia permanente (10-20%), la rinosinusite cronica (5-10%) e l'ipoestesia facciale (2-5%) rappresentano le principali sequele, sottolineando l'importanza di un follow-up endoscopico e radiologico prolungato.

PROGNOSI E FOLLOW UP

La prognosi dell'angiofibroma nasofaringeo giovanile (JNA) è generalmente eccellente, soprattutto in caso di diagnosi precoce e in assenza di estensione intracranica significativa, con tassi di controllo a lungo termine elevatissimi grazie ai progressi della chirurgia endoscopica.

Le casistiche chirurgiche moderne riportano esiti eccellenti con la resezione endoscopica, che garantisce una resezione completa nel 95-98% dei casi, un'incidenza di recidive del 5-10% (nettamente inferiore rispetto alle tecniche aperte tradizionali), complicanze gravi nel 2-5% e necessità di trasfusioni nel 20-40% degli interventi. Un follow-up prolungato risulta essenziale per monitorare il rischio di recidiva e la rara possibilità di trasformazione

maligna, con raccomandazioni che includono visite cliniche ogni 3-6 mesi per i primi due anni e poi annuali, risonanze magnetiche a 6 mesi, 1 anno, 2 anni e successivamente ogni 2-3 anni, oltre all'educazione del paziente sui sintomi di allarme per una recidiva precoce (**Figura 5**).

Qualità di vita post-trattamento

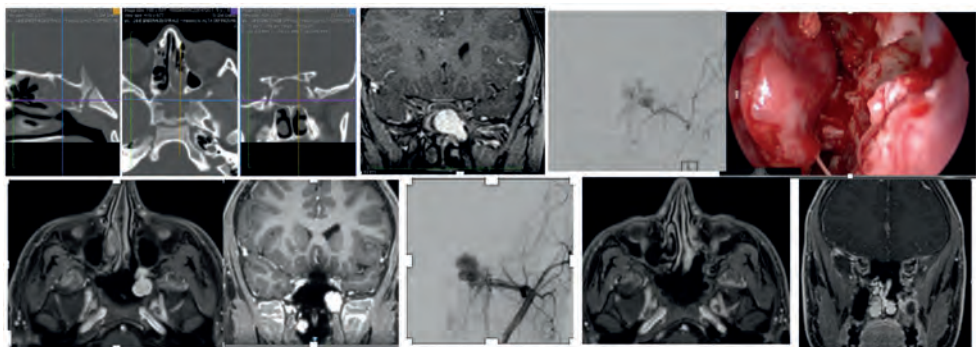
Gli studi sulla qualità di vita dopo il trattamento del JNA evidenziano un miglioramento della funzione nasale nell'80-90% dei pazienti, con risoluzione completa dell'epistassi nel 95-98% dei casi, sebbene l'anosmia persista nel 15-25%; complessivamente, oltre il 90% dei pazienti riporta una soddisfazione globale elevata dopo l'intervento endoscopico.

Gestione delle recidive

Le recidive sono principalmente correlate a stadi avanzati, coinvolgimento infratemporale o intracranico e difficoltà di accesso ai recessi laterali, rendendo cruciale una selezione accurata dei casi, un imaging preoperatorio dettagliato e un follow-up endoscopico-radiologico prolungato.

Esse possono manifestarsi mesi o anni dopo il trattamento, e va distinta la **malattia residua** – caratterizzata da sintomi persistenti immediati, crescita continua all'imaging e spesso dovuta ad una resezione incompleta iniziale – dalla **recidiva vera**, che si presenta con un intervallo libero da sintomi seguito da una nuova massa nella sede primitiva o adiacente, potenzialmente legata a un'ineadeguata stadiazione iniziale.

Figura 5. Bimbo di 9 anni con riscontro di lesione a localizzazione tipica che è stato asportato senza embolizzazione, però a circa 6 anni dal trattamento si è presentata, probabilmente dietro spinta e stimolo ormonale durante la pubertà da qui le 2 lezioni: la prima sulla durata del follow up che generalmente viene portata a 3 anni dall'intervento ed il potenziale stimolo ormonale che può portare alla recidiva di malattia.



Approcci di salvataggio

Gli approcci di salvataggio per le recidive di angiofibroma nasofaringeo giovanile (JNA) rappresentano una componente essenziale della gestione a lungo termine, privilegiando strategie minimamente invasive per ridurre la morbidità cumulativa nei pazienti giovani, spesso sottoposti a più trattamenti.

Reintervento endoscopico

Il nuovo intervento endoscopico costituisce la prima scelta per la maggior parte delle recidive, offrendo un'efficacia del 85-90% anche in sedi complesse come la fossa pterigopalatina o la base cranica, sebbene talora richieda approcci estesi o ibridi per garantire una resezione radicale e minimizzare ulteriori recidive (Langdon et al., 2016).

Radioterapia

La radioterapia è riservata principalmente ai casi di malattia recidiva non resecabile o inoperabile per estensione intracranica avanzata, con dosi frazionate tipicamente tra 30 e 36 Gy, che garantiscono un controllo locale superiore all'80-90% a lungo termine, come dimostrato da studi retrospettivi (Lee et al., 2015). Tecniche moderne come l'IMRT (intensity-modulated radiotherapy) e la protonterapia riducono significativamente l'esposizione dei tessuti sani circostanti, diminuendo i rischi di secondi tumori, di ipopituitarismo e di deficit neurocognitivi nei giovani pazienti, con studi recenti che riportano una riduzione del 30% del rischio di malignità secondarie del CNS (Baliga et al., 2023). Nonostante questi progressi, la RT resta un'opzione da ponderare con cautela, data la potenziale carcinogenicità tardiva, preferendola solo dopo il fallimento chirurgico ripetuto (Hofmann et al., 2023).

Studi recenti specifici che confrontano direttamente la protonterapia (PRT) e la radioterapia fotonica (XRT/IMRT) per l'angiofibroma nasofaringeo giovanile (JNA) avanzato sono limitati, data la rarità della malattia e il ruolo secondario della RT (riservata alle recidive non resecabili). Baliga et al. 2003 hanno pubblicato il primo studio retrospettivo su PRT in 10 pazienti con JNA avanzato (stadi Radkowski III-IV), confrontando dosimetricamente PRT vs XRT conformazionale: la PRT ha ridotto la dose medio a strutture critiche (es. tronco encefalico -45%, ghiandola pituitaria -60%) e stimato rischi inferiori di secondi tumori CNS (ORR 0.4-0.6) e deficit neurocognitivi, con controllo locale 100% a 2 anni e morbilità acuta minima El Sayed et al. hanno confrontato in cieco PRT vs elio-ionterapia (HRT) su 10 casi di JNA avanzato precedentemente trattati con PRT, mostrando superiorità dosimetrica dell'HRT (migliore copertura target +20%, dose OAR ridotta 15-30% vs PRT), ma includendo anche dati indiretti PRT vs fotoni che confermano vantaggi protonici su XRT per base cranica. Cohorti prospettiche multicentriche come il Pediatric Proton/Photon Therapy Comparison Cohort (2023) stanno raccogliendo dati su 20.000 pazienti pediatrici (inclusi i tumori CNS/skull base), con analisi preliminari che mostrano un'incidenza di SMN simile (1,5% per PRT vs 1,8% per i fotoni), ma una latenza ridotta per PRT; per JNA, le evidenze dosimetriche favoriscono PRT in giovani per minimizzare la carcinogenicità tardiva.

Terapie mediche sperimentali

Le terapie mediche sperimentali emergono come opzioni complementari promettenti, in particolare nei pazienti non candidabili a ulteriori resezioni. La terapia anti-ormonale con flutamide (anti-androgeno) ha mostrato riduzioni volumetriche tumorali del 50-70% nei casi in studi pilota, sfruttando la dipendenza ormonale del JNA, mentre gli

antiangiogenici, come il bevacizumab (anti-VEGF), inducono una regressione preoperatoria riducendo il sanguinamento intraoperatorio del 40-60% (Khurana et al., 2023). Altre strategie in fase di studio includono agonisti GnRH e inibitori della via Wnt/ β -catenina, con evidenze preliminari limitate ma incoraggianti per un ruolo "bridge" verso la chirurgia o come trattamento definitivo in stadi iniziali; tuttavia, trial randomizzati controllati sono necessari per validarne l'efficacia e il profilo di sicurezza a lungo termine (Marinelli et al., 2018)

CONSIDERAZIONI SPECIALI

Le considerazioni speciali sull'angiofibroma nasofaringeo giovanile (JNA) riguardano situazioni rare ma clinicamente rilevanti, che richiedono un approccio personalizzato per ottimizzare la gestione del paziente.

JNA in gravidanza

Sebbene rarissimo, data la netta prevalenza maschile del JNA, sono stati riportati casi in pazienti con sindrome da insensibilità agli androgeni, in cui le variazioni ormonali gravidiche possono accelerare la crescita tumorale, imponendo un monitoraggio stretto con imaging seriale e una pianificazione multidisciplinare del trattamento per bilanciare rischi materni e fetali (Marinelli et al., 2018).

Trasformazione maligna

La trasformazione maligna rappresenta un'eventualità eccezionale, con meno di 20 casi descritti in letteratura, e si manifesta tipicamente come carcinoma squamocellulare, emangiopericitoma o istiocitoma fibroso maligno; i principali fattori di rischio includono la radioterapia pregressa, le multiple recidive e l'età avanzata alla diagnosi, sottolineando l'importanza di evitare trattamenti radianti nei pazienti giovani, quando possibile (Hofmann et al., 2023).

Forme familiari

Rari casi familiari di JNA suggeriscono una predisposizione genetica sottostante, sebbene il pattern ereditario rimanga incerto; in tali situazioni, la consulenza genetica è indicata per valutare il rischio familiare e orientare strategie di sorveglianza precoce nei parenti di primo grado (Khurana et al., 2023)

Direzioni future e ricerca

Le prospettive future nel trattamento dell'angiofibroma nasofaringeo giovanile (JNA) sono particolarmente promettenti, grazie alle crescenti conoscenze sui meccanismi molecolari e alle innovazioni tecnologiche che potrebbero ridurre ulteriormente la dipendenza dalla chirurgia tradizionale, minimizzando recidive e complicanze

Terapie molecolari target

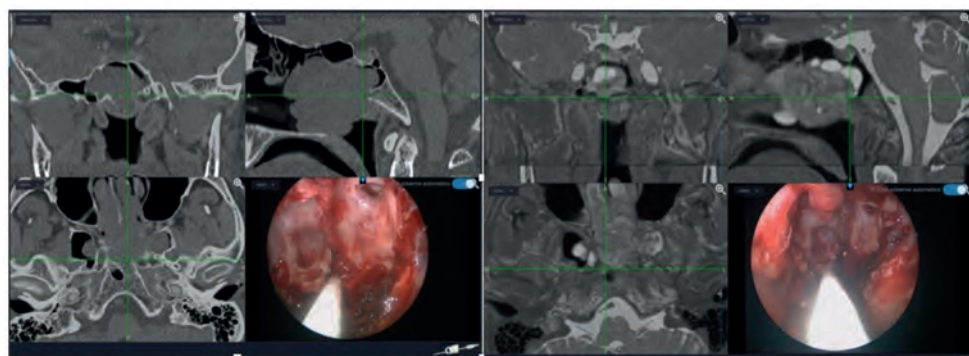
Le recenti scoperte sui pathways molecolari del JNA hanno aperto la strada a terapie farmacologiche mirate, potenzialmente complementari o alternative alla resezione

chirurgica. Gli antiangiogenici come il bevacizumab, un inibitore del VEGF, hanno mostrato in studi preliminari una regressione tumorale significativa, fungendo da "ponte" preoperatorio per facilitare interventi meno emorragici e più sicuri (Hofmann et al., 2023). Parallelamente, la manipolazione ormonale con flutamide (anti-androgeni) o agonisti del GnRH sfrutta la dipendenza estrogeno-androgenica del tumore, sebbene i dati clinici rimangano limitati e richiedano ulteriori validazioni; inoltre, gli inibitori della via Wnt, mirati alla β -catenina, emergono da studi preclinici con risultati incoraggianti, necessitando però di trial clinici dedicati per confermarne l'efficacia e la sicurezza nei pazienti giovani (Khurana et al., 2023)

Innovazioni chirurgiche

Sul fronte chirurgico, l'integrazione di tecnologie avanzate sta rivoluzionando l'approccio endoscopico. La chirurgia guidata da immagini (Fig. 12.6), inclusa la navigazione in RM in tempo reale e la realtà aumentata, consente una precisione millimetrica nelle aree anatomiche critiche, come la base cranica e la fossa pterigopalatina, riducendo il rischio di lesioni iatrogene (Langdon et al., 2016). La chirurgia robotica transorale (TORS) offre una destrezza superiore negli spazi ristretti, con un controllo fine dei movimenti che migliora la dissezione vascolare, mentre le tecniche emostatiche avanzate – come la coagulazione al plasma argon o i dispositivi a ultrasuoni – promettono un controllo emorragico più efficace, potenzialmente riducendo la necessità di trasfusioni e abbreviando i tempi operatori (Giorgianni et al., 2021)

Figura 6. Residuo di JNA in ragazzo di 26 anni con arterie efferenti bilaterali, sottoposto ad embolizzazione mista con SQUID (copolimero dell'alcol etilenvinilico (EVOH) miscelato con polvere di tantalio) , con sequenze intra-operatorie in image fusion tra TC e RM, con visualizzazione della componente del basisfenoide, dove deve essere effettuata adeguata fresatura della spongiosa per evitare recidive.



Sviluppo di biomarcatori

Un fronte emergente è lo sviluppo di biomarcatori per una gestione personalizzata del JNA. Per la predizione delle recidive, il DNA tumorale circolante, i marcatori angiogenetici e quelli ormonali potrebbero consentire un monitoraggio post-trattamento non invasivo, identificando precocemente la persistenza di malattia residua (Kang et al.,

2025). Allo stesso modo, i biomarcatori di imaging e i marker molecolari di regressione terapeutica consentiranno di valutare la risposta ai trattamenti in tempo reale, aprendo la strada ad algoritmi personalizzati che adattino la terapia al profilo biologico individuale del paziente (Marinelli et al., 2018)

CONCLUSIONI

L'angiofibroma nasofaringeo giovanile resta tra i tumori benigni più complessi nella chirurgia testa-collo. Nonostante significativi avanzamenti nelle conoscenze patogenetiche e gestionali, il JNA comporta rischi rilevanti per il comportamento aggressivo e il potenziale emorragico.

L'introduzione della chirurgia endoscopica ha rivoluzionato il trattamento, offrendo risultati migliori e una morbidità inferiore rispetto agli approcci aperti. L'embolizzazione preoperatoria è parte integrante della terapia, migliorando la sicurezza e i risultati.

Elementi chiave per una gestione efficace sono il riconoscimento precoce e l'invio appropriato a una valutazione radiologica mirata; la pianificazione multidisciplinare (ORL/NCH, radiologo/radiologia interventistica). Per il tipo di trattamento è necessaria un'assoluta padronanza delle tecniche endoscopiche, anche con approcci a quattro mani, associata a una meticolosità nell'emostasi durante la dissezione e l'asportazione del tumore. Infine, è necessario un follow-up a lungo termine per la diagnosi precoce delle recidive e per eventuali trattamenti integrati.

La ricerca futura si concentra su terapie molecolari, innovazioni chirurgiche e nuovi biomarcatori per migliorare ulteriormente gli esiti. La prospettiva è quella di trattamenti meno invasivi e più personalizzati. Man mano che la comprensione patogenetica si amplia, l'integrazione tra conoscenze molecolari e progressi tecnologici promette risultati sempre migliori, riducendo la morbidità e garantendo la qualità della vita.

Bibliografia

1. Abdel-Aziz, M., El-Anwar, M. W. (2023). Subglottic stenosis after endonasal resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Cureus*, 15(11), e31212.
2. Abdel-Aziz, M., El-Bosraty, H., El-Fiky, L., et al (2016). Endonasal endoscopic technique in management of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Our experience. *Global Journal of Otolaryngology*, 1(5), 1–8.
3. Andrews J.C., Fisch U., Valavanis A., et al. The surgical management of extensive nasopharyngeal angiofibromas with the infratemporal fossa approach, *Laryngoscope* 99 (1989) 429–437.
4. Andrews, J. C., Fischbein, N. J., McDermott, M. W. et al. (2009). Endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*, 119(3), 492–498.
5. Baliga, S., et al. (2023). Proton therapy for advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Cancers*, 15(20), 5022.
6. Berezina, T. L., Sergeev, A. N., Alexandrova, E. N., et al. (2020). Efficiency and safety of preoperative embolisation for nasopharyngeal angiofibroma: New agents and techniques. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 31(10), 1652–1659.
7. Bero, K. H., Zwagerman, N. T., Wang, E. W., et al. (2023). Combined endoscopic endonasal and sublabial transmaxillary approaches for resection of intracranially extended juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Acta Neurochirurgica*, 165(10), 1993–2003.
8. Berrington de González A, Gibson TM, et al. The Pediatric Proton and Photon Therapy Comparison Cohort: Study Design for a Multicenter Retrospective Cohort to Investigate Subsequent Cancers After Pediatric Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2023 May 21;8(6):101273.
9. Bhardwaj, A., Bahadur, S., Goyal, A. (2016). Endoscopic excision of non-embolized juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Our technique. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(7), MD01–MD04.
10. Boghani, Z., Husain, Q., Kanumuri, V. V. et al (2013). Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A systematic review and comparison of endoscopic, endoscopic-assisted, and open resection in 1047 cases. *Laryngoscope*, 123(4), 859–869.
11. Bojovic, B., Stankovic, P., Stankovic, M. (2023). Blue laser in endoscopic endonasal removal of juvenile angiofibroma of the skull base. *Head and Neck Journal*, 5(1), 17–24.
12. Chandler JR, Goulding R., Moskowitz L. et al, Nasopharyngeal angiofibromas: staging and management, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 93 (1984) 322–329
13. Colombi, D., Lanza, C., Iezzi, R., et al. (2022). Percutaneous direct puncture embolisation of juvenile nasopharyngeal angiofibroma using SQUID: initial clinical experience. *Neuroradiology*, 64(3), 483–493.
14. D. Radkowski, T. McGill, G.B. Healy et al, Angiofibroma. Changes in staging and treatment, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 122 (1996) 122–129.
15. El Sayed, Y., et al. (2024). Helium ion therapy for advanced juvenile nasopharyngeal

- angiofibroma. *Cancers*, 16(11), 1993.
16. Elsharkawy, A. A., El-Anwar, M. W., Abdel-Aziz, M. (2021). Endoscopic endonasal and transmaxillary approach for resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma with preoperative embolization in a child. *Journal of Craniofacial Surgery*, 32*(5), e505-e508.
17. Giorgianni, A., Molinaro, S., Agosti, E., et al. (2021). Twenty years of experience in juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) preoperative endovascular embolisation: An effective procedure with a low complication rate. *Journal of Clinical Medicine*, 10*(17), Article 3926.
18. Glad, H., Vainer, B., Buchwald, C., et al. (2018). Juvenile nasopharyngeal angiofibromas in Denmark 1981-2003: Diagnosis, incidence, and treatment. *Acta Oto-Laryngologica*, 127(3), 292–299.
19. Hofmann, E., Theodoraki, M. N., Greve, J., et al. (2023). Extended endonasal endoscopic (EEE) surgery with almost no use of adjuvant radiotherapy for juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA). *Medicina*, 59(9), 1620. <https://doi.org/10.3390/medicina59091620>
20. Hofmann, E., Theodoraki, M. N., Greve, J., et al. (2023). Extended endonasal endoscopic (EEE) surgery with almost no use of adjuvant radiotherapy for juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA). *Medicina*, 59(9), 1620.
21. Hwang, H. C., Mills, S. E., Patterson, K., et al. (2012). Expression of androgen receptors in nasopharyngeal angiofibroma: An immunohistochemical study. *Modern Pathology*, 11(11), 1122–1126.
22. Janakiram TN, Sharma SB, Kasper E et al. Comprehensive preoperative staging system for endoscopic single and multicorridor approaches to juvenile nasal angiofibromas. *Surg Neurol Int.* 2017 Apr 26;8:55.
23. Kang, J. M., Yeo, N. K., Park, J. H., et al (2025). The role of tumor extent and post-embolization residual vascularity in endoscopic endonasal surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Journal of Rhinology*, 32(4), 251–260. <https://doi.org/10.18787/jr.2025.00037>
24. Khurana, A., Khurana, I., Singh, C. A. (2023). A narrative review of flutamide in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 75*(2), 1234–1240
25. Langdon, C., Herman, P., Verillaud, B., et al. (2016). Expanded endoscopic endonasal surgery for advanced stage juvenile angiofibromas: A retrospective multi-center study. *Rhinology*, 54(3), 239–246.
26. Lee, J. W., et al. (2015). Long-term treatment outcomes of juvenile nasopharyngeal angiofibroma treated with radiotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 11(1), 37–41.
27. Marinelli, J. P., Cass, S. P., & Gurgel, R. K. (2018). Juvenile angiofibroma: Current management strategies. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, 79*(3), 223–231.
28. Marinelli, J. P., Cass, S. P., & Gurgel, R. K. (2018). Juvenile angiofibroma: Current management strategies. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, 79*(3),

223–231.

29. Mishra A, Mishra SC Comprehensive staging system for nasopharyngeal angiofibroma: Integrating anatomical and functional parameters. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2025 Oct;197:112524. doi: 10.1016/j.ijporl.2025.112524. Epub 2025 Aug 18.
30. Mohindra, S., Mohindra, S., Gupta, R., et al. (2011). Preoperative embolisation in juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Analysis of immediate and long-term effects. *American Journal of Otolaryngology*, 32(4), 259–263.
31. Onerci M., Ogretmenoglu O., Yücel T., Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a revised staging system, *Rhinology* 44 (2006) 39–45.
32. Patel, C. R., Duvvuri, U., Zanation, A. M. et al. (2019). Endoscopic endonasal and transmaxillary resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A modern treatment paradigm. *Neurosurgery*, 85 (Supplement_1), S1–S7.
33. Pedicelli D., Lozupone E., Valente I. et al. Pre-operative direct puncture embolization of head and neck hypervascular tumors using SQUID 12. *Interv Neuroradiol*. 2020 Jun;26(3):346-353.
34. Radkowski, D., McGill, T., Healy, G. B., Ohlms, L., & Jones, D. T. (1996). Angiofibroma: Changes in staging and treatment. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, 122(2), 122–129.
35. Schick, B., Wemmert, S., Brunner, C., et al. (2000). Branchial artery as a possible vascular pathogenesis in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope*, 110(4), 690–693.
36. Sennes, L. U., Butugan, O., Sánchez, T. G., et al. (2003). Preoperative embolisation in the surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *The Laryngoscope*, 113(4), 573–580.
37. Singh, G., Singh, A., Verma, R., et al (2024). Total endoscopic or endoscope-assisted excision of non-embolized advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A clinical case series. *Cureus*, 16*(4), e59832. <https://doi.org/10.7759/cureus.59832>
38. Snyderman CH, Pant H, Carrau R.L., et al. A new endoscopic staging system for angiofibromas, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 136 (2010) 588–594.
39. Sood, A., Sharma, S., Bimlesh, K., et al. (2023). Management of a recurrent right juvenile nasopharyngeal angiofibroma using direct tumorous puncture embolisation and a subtemporal-preauricular infratemporal fossa surgical approach. *BMJ Case Reports*, 16(2), e252862.
40. Trindade, S. H. K., Gomes, E. F., Álvares, B. et al. (2013). Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Diagnosis and surgical treatment in I and II stages with dentoalveolar involvement. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 79 (1), 90–96.
41. Tyagi, I., Syal, R., & Goyal, A. (2006). Staging of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Clinical Otolaryngology*, 31(4), 302-308.
42. Yusupov, J., & Khakimov, K. (2022). Endonasal endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, 1(3), 30–36.

17.3. RADIOLOGIA INTERVENTISTICA NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE VASCOLARI DELLA TESTA E DEL COLLO IN ETÀ PEDIATRICA

Giulia Cassanelli, Gian Luigi Natali

U.O.C. Radiologia Diagnostica e Interventistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Le neoplasie vascolari della testa e del collo nei bambini costituiscono una sfida diagnostica e terapeutica di notevole complessità. Sebbene molte siano forme benigne, come le malformazioni vascolari a basso flusso, alcune presentano caratteristiche borderline o maligne, con implicazioni cliniche rilevanti quali sanguinamento significativo, compromissione estetica e funzionale, dolore, e rischio di crescita aggressiva o di recidiva. In un contesto in cui la chirurgia può comportare rischi elevati per le strutture delicate del distretto cervico-facciale, la radiologia interventistica emerge come risorsa terapeutica fondamentale: essa offre tecniche mini-invasive per ridurre la vascolarizzazione, controllare i sintomi, preparare interventi chirurgici o agire in modalità palliativa, con morbilità generalmente inferiore.

La definizione precisa del tipo di neoplasia vascolare è il primo passaggio essenziale. Si ricorre inizialmente a tecniche non invasive come l'ecocolorDoppler, che permette di valutarne, la struttura, il flusso, la natura arteriosa o venosa dei vasi afferenti e la dimensione, l'imaging con risonanza magnetica (RM), con sequenze angiografiche o contrast-enhanced, utili per delinearne il letto vascolare ed il rapporto con le strutture circostanti, la presenza di drenaggio venoso o fistole, la tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto, per valutarne il possibile interessamento osseo e per pianificare eventuali accessi se candidati a procedure chirurgiche o interventistiche.

Quando queste metodiche non risultano sufficienti a dirimere ogni quesito diagnostico, si ricorre ad esami di terzo livello come l'angiografia diagnostica, che consente di mappare in modo preciso le arterie afferenti, le anastomosi a rischio (ad esempio quelle che collegano arterie extracraniche a intracraniche), e la dinamica del flusso. Anche la biopsia chirurgica o percutanea può essere necessaria nei casi sospetti di malignità o quando le terapie sistemiche sono in discussione.

PRINCIPALI TECNICHE DI RADIOLOGIA INTERVENTISTICA

Embolizzazione transarteriosa

È la di prima scelta nel trattamento dei tumori vascolari.

Con un iniziale accesso arterioso (più frequentemente in arteria femorale), si procede alla cateterizzazione selettiva o superselettiva dei rami arteriosi che irrorano la neoplasia. Si impiegano poi materiali embolizzanti quali microsfele, particelle, colle biologiche o agenti sclerosanti, con l'obiettivo di occludere le afferenze vascolari e ridurre l'apporto

ematico al tumore.

L'embolizzazione può svolgere più ruoli: ridurre il sanguinamento intra-operatorio, diminuire il volume della lesione, migliorare il controllo dei sintomi (dolore, tumefazione, perdita di funzione), oppure assumere il ruolo di trattamento principale in lesioni non resecabili o ad alto rischio chirurgico.

Il trattamento dei tumori vascolari della testa e del collo è spesso complesso. Negli ultimi due decenni, le linee guida hanno sottolineato che l'embolizzazione perioperatoria può aiutare a ridurre il sanguinamento intraoperatorio e il tempo chirurgico. Ad oggi, però, mancano studi randomizzati controllati che valutino la sicurezza e l'efficacia di detta procedura, ciò è dovuto, in gran parte, alla rarità dei tumori altamente vascolarizzati della testa e del collo.

L'obiettivo principale dell'embolizzazione tumorale è quello di favorire la resezione della lesione. Il sanguinamento intraoperatorio può essere difficile da controllare, specialmente per i tumori altamente vascolarizzati. Pertanto, l'embolizzazione vascolare o percutanea viene eseguita per ridurre l'afflusso di sangue alla lesione, con l'obiettivo di ridurre al minimo la perdita di sangue e abbreviare i tempi chirurgici. Inoltre, l'embolizzazione preoperatoria può ridurre il rischio di danni ai tessuti adiacenti e diminuire il rischio di recidiva del tumore. In alcuni casi, l'embolizzazione può rappresentare l'unica opzione terapeutica palliativa. [1]

Embolizzazione per puntura diretta

Quando le arterie afferenti non sono facilmente raggiungibili per via endovascolare, o quando la malformazione è localizzata in una sede dove un accesso diretto è più sicuro ed efficace, si può ricorrere alla puntura percutanea sotto guida ecografica, TC o fluoroscopica. L'iniezione diretta di agenti embolizzanti o sclerosanti permette un'azione più circoscritta, limitando il coinvolgimento di strutture sane.

Scleroterapia

La procedura eseguita per via percutanea principalmente eco o fluoro-guidata, appare particolarmente utile per le malformazioni a basso flusso.

Il trattamento con agenti sclerosanti (alcool, picibanil, sodio-tetradecil-solfato, ecc..) induce una risposta infiammatoria seguita da fibrosi del letto vascolare patologico.

Sono necessarie spesso più sedute, con monitoraggio del risultato volumetrico e degli effetti collaterali locali.

Terapie combinate

L'approccio terapeutico più efficace spesso è multimodale, combinando radiologia interventistica con chirurgia, farmaci antiangiogenici o chemioterapia, e raramente radioterapia. L'integrazione con terapie sistemiche può aiutare nel controllo nelle forme borderline o maligne.

La radiologia interventistica rappresenta oggi uno degli strumenti più efficaci e ,ancora di più, quando ben selezionata e integrata in un percorso terapeutico multidisciplinare in quanto permette di migliorare gli outcome clinici, ridurre la morbidità legata alla

chirurgia, controllare sintomi maggiori e preservare, per quanto possibile, la funzione e l'estetica. Le sfide restano nella standardizzazione dei protocolli, nella limitata letteratura di alto livello specifica per il settore pediatrico e nella diffusione capillare delle tecnologie più avanzate.

Nel bambino, inoltre, sono imprescindibili adeguati protocolli anestesilogici e di sedazione, gestione accurata dei volumi di contrasto e dei parametri emodinamici, uso di attrezzature adeguate alle piccole dimensioni del letto vascolare, e un team multidisciplinare che includa l'otorinolaringoiatra pediatrico, il radiologo interventista, il chirurgo, l'anestesista pediatrico.

MALFORMAZIONI LINFATICHE (LM)

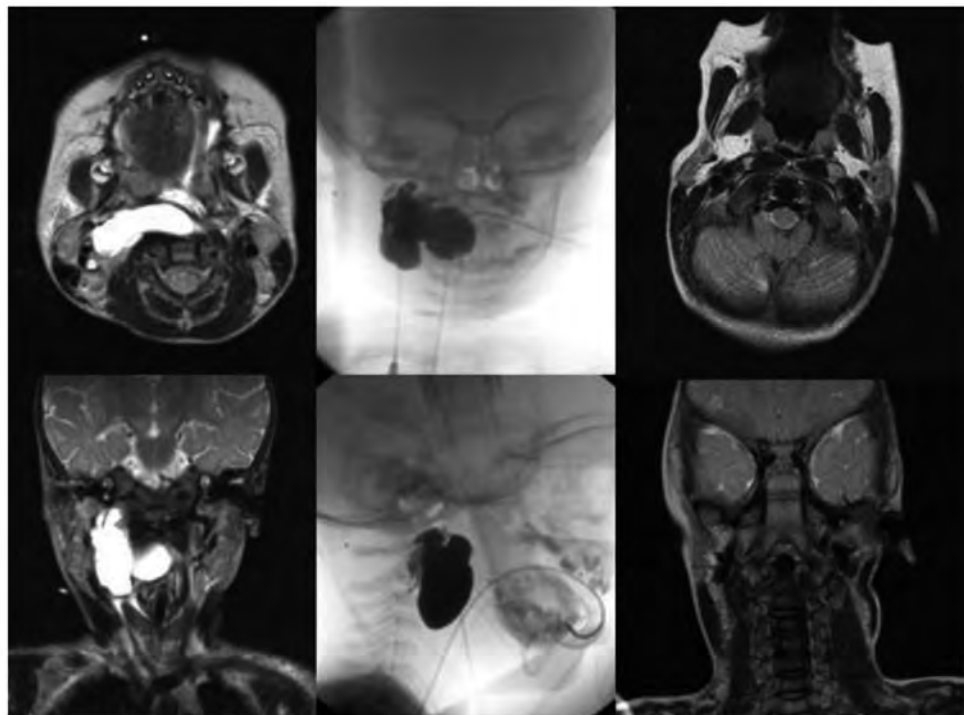
Il trattamento non chirurgico più utilizzato in caso di malformazioni linfatiche macrocistiche è la scleroterapia percutanea, che si effettua mediante la puntura, sotto guida ecografica, della lesione cistica, per aspirarne il contenuto ed iniettare sostanze che favoriscano la flogosi ed il successivo collabimento della parete delle cisti, con definitiva riduzione e/o scomparsa delle stesse.

Esistono molti agenti sclerosanti (Picibanil, Doxiciolina, Bleomicina, Etanolo, ecc), ognuno con il proprio specifico meccanismo d'azione, tasso di efficacia e possibili complicazioni, rappresentate soprattutto da edema infiammatorio dei tessuti molli (generalmente transitorio, che però può condurre a compressione delle vie aeree), necrosi cutanea e neuropatia.

La tempistica ottimale della scleroterapia richiede una valutazione del rischio dell'anestesia associato alla giovane età o alle comorbidità rispetto al trattamento tempestivo di problemi clinici urgenti o di emergenza.

A seconda delle dimensioni della lesione, e della risposta al primo trattamento scleroterapico, può essere necessaria più di una seduta.

Figura 1. Scansioni assiale e coronale in RM (colonna sinistra) che evidenziano malformazione linfatica macrocistica laterocervicale destra con estensione di alcune concamerazioni nei piani profondi con impronta e compressione delle vie aeree. Scleroterapia percutanea di suddetta malformazione con controllo fluoroscopico (colonna centrale). Scansioni assiale e coronale in RM (colonna destra) dopo scleroterapia che mostrano la scomparsa della lesione.



Nella nostra esperienza, le malformazioni linfatiche macrocistiche rispondono maggiormente all'utilizzo di Picibanil come agente sclerosante.

Picibanil è una formulazione liofilizzata contenente colture di un ceppo a bassa virulenza di *Streptococcus pyogenes*, trattato e ucciso con penicillina G, con potenziale attività sclerosante, immunostimolante e antineoplastica. Oltre al suo effetto dannoso diretto come agente sclerosante, Picibanil sembra avere molteplici effetti sul sistema immunitario come immunostimolante non specifico.

Picibanil attiva il sistema immunitario dell'ospite stimolando l'attività delle cellule natural killer, dei macrofagi e dei linfociti e potenziando la produzione di diversi mediatori immunitari chiave, tra cui le interleuchine e il fattore di necrosi tumorale.[2]

Alternative comunemente utilizzate sono la doxiciclina e bleomicina.

Il gonfiore post-scleroterapia nelle LM che coinvolgono o confinano con l'orbita o le vie aeree può essere associato a un rischio significativo di morbidità e mortalità.

Per le lesioni orbitali, è opportuno prendere in considerazione la misurazione della pressione intraoculare, dato il rischio di cecità secondaria alla compressione del nervo ottico. Per quanto riguarda il coinvolgimento delle vie aeree, dopo la scleroterapia, può essere necessaria l'intubazione postoperatoria con successiva osservazione in terapia

intensiva o valutazione endoscopica delle vie aeree prima dell'estubazione.[3]

Il trattamento sclerosante è scarsamente efficace nei linfangiomi microcistici, per i quali si è possibile effettuare un trattamento termocoagulativo (radiofrequenze) e laser, per ridurre la dimensione complessiva delle lesioni, secondo variabili meccanismi d'azione, in genere favorendo la trasformazione fibrotica delle stesse.

Per quanto riguarda le malformazioni linfatiche microcistiche, è di recente frequente utilizzo il ricorso ad elettroscleroterapia associata ad iniezione di bleomicina (BEST).[4] Questa tecnica percutanea consiste nell'iniezione ecoguidata o fluoroscopica di bleomicina e mezzo di contrasto all'interno delle concamerazioni microcistiche, a cui fa seguito l'erogazione di impulsi elettrici con elettrodi appositi che creano una maggior permeabilità delle membrane cellulari permettendo un maggiore ingresso del farmaco intracellulare.

Nell'immediato postoperatorio si apprezza gonfiore edema e turgore anche con l'utilizzo di questa tecnica, che raggiunge il picco massimo nella prima settimana, dopodiché i primi risultati in termini di riduzione volumetrica iniziano ad apprezzarsi dalle 6-8 settimane, sino ai primi 6 mesi.

MALFORMAZIONI VENOSE (VM)

La scleroterapia endovascolare o percutanea è il cardine della terapia per le malformazioni venose.

Il tetradecil solfato di sodio (STS) è l'agente più comunemente usato; l'etanolo disidratato e la bleomicina sono opzioni alternative. [3]

Il tetradecil solfato di sodio viene preparato sotto forma di schiuma con aria o CO₂. La preparazione della schiuma rallenta il tempo di transito attraverso la malformazione e aumenta il contatto dell'agente sclerosante con l'endotelio.

Le malformazioni venose in genere possono gonfiarsi analogamente alle LM dopo la scleroterapia; pertanto, la protezione delle vie aeree, anche in questi pazienti, è fondamentale.

L'area trattata sarà caratterizzata da tumefazione e turgore per 1-2 settimane dopo il trattamento. Poiché sia il tetradecil solfato di sodio che l'etanolo sono agenti caustici, è necessario prestare attenzione per ridurre al minimo il rischio di stravasamento dell'agente sclerosante nei tessuti adiacenti o di drenaggio nelle vene non patologiche.

MALFORMAZIONI ARTEROVENOSE (AVM)

Le malformazioni artero-venose sono lesioni ad alto flusso con connessioni anomale tra arterie displastiche e vene drenanti tramite vasi nidali intermedi, che bypassano i normali letti capillari. [3]

Le AVM extracraniche della testa e del collo hanno una incidenza minore rispetto alle AVM intracraniche.

Circa il 50% delle AVM extracraniche colpisce la testa e il collo, con predilezione per la parte centrale del viso e la cavità orale. [5-7]

La storia naturale delle AVM è descritta in dettaglio dal sistema di classificazione di Schobinger. [8] (**Tabella 1**).

Tabella 1. Classificazione clinica di Schobinger.

Stadio I	macchia rosa-bluastro, calore, shunt arterovenoso all'ecografia Doppler
Stadio II	come lo stadio I, più ingrossamento, pulsazioni, fremito, soffio e vene tese/tortuose
Stadio III	come lo stadio II più alterazioni cutanee distopiche, ulcerazioni, necrosi tissutale, sanguinamento o dolore persistente
Stadio IV	come lo stadio III con scompenso cardiogeno

Le lesioni di stadio I di Schobinger sono tipicamente asintomatiche.

La deformità estetica e la possibile compromissione funzionale diventano evidenti con le lesioni di stadio II.

Il trattamento diventa obbligatorio per le lesioni di stadio III e IV.

La maggior parte delle AVM sono complesse e coinvolgono più piani tissutali.

La guarigione completa è spesso irrealistica; piuttosto, l'obiettivo è il controllo della lesione per ridurre i sintomi e preservare le funzioni vitali.

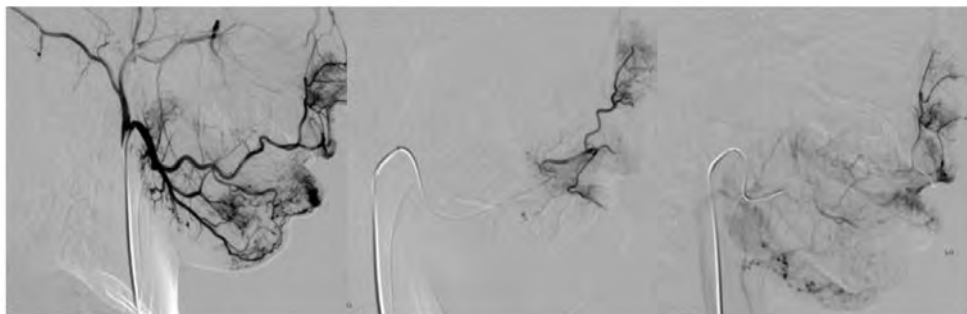
Le opzioni terapeutiche includono l'embolizzazione, l'escissione chirurgica o una combinazione di entrambe. Non esiste una terapia medica consolidata per le AVM.

L'embolizzazione può essere eseguita tramite un approccio transarterioso o mediante puntura percutanea diretta del nidus o di un vaso perinidale.

L'approccio transarterioso può essere effettuato tramite puntura, preferibilmente ecoguidata, dell'arteria femorale.

Si utilizzano cateteri "portanti" (4 Fr, 5 Fr, ecc..) per effettuare la diagnostica angiografica, necessaria per avere immagini dettagliate del territorio vascolare, successivamente, con l'utilizzo di microcateteri (da 2,7 a 1,5 Fr) si procederà a cateterismi selettivi o superselettivi delle afferenze vascolari alla malformazione per poter passare alla fase operativa di embolizzazione.

Figura 1. L'angiografia diagnostica (sinistra) documenta la presenza di una malformazione vascolare di tipo arteriolo-venosa della regione labiale inferiore e mentoniera, alimentata da diramazioni distali delle arterie faciali e caratterizzata da persistenza di ristagni venosi di tipo lacunare e da drenaggio nelle vene faciali dei due lati. Mediante microcateterismo superselettivo delle arterie faciali viene embolizzata la malformazione con microparticelle (centro) con significativa devascularizzazione (destra).



Sono stati descritti anche approcci transvenosi o percutanei per embolizzare le vene drenanti. [9] con l'utilizzo di agenti embolici quali etanolo disidratato, diverse forme di colla acrilica o copolimero di etilene-alcol vinilico. Questi agenti liquidi sono in grado di penetrare nel nidus dell'AVM e nelle vene drenanti la malformazione.

L'embolizzazione arteriosa con spirali o altri devices può essere complicata da neoangiogenesi correlata all'ischemia e ad un'ulteriore crescita dell'AVM. [9, 10] Inoltre, l'occlusione di questi grandi vasi arteriosi afferenti può limitare le opzioni terapeutiche future. Agenti occlusivi temporanei come particelle di alcool polivinilico (PVA), sfere emboliche o gel foam possono essere utilizzati come agenti embolici preoperatori per ridurre la perdita di sangue intraoperatoria o per controllare il sanguinamento spontaneo in fase acuta. Recentemente, l'iniezione interstiziale di bleomicina è stata segnalata come un trattamento efficace per le AVM in fase iniziale.

ANGIOFIBROMA NASOFARINGEO GIOVANILE (JNA)

L'angiofibroma nasofaringeo giovanile è un raro tumore benigno, localmente aggressivo, che origina dalla parete posterolaterale del rinofaringe ed interessa soprattutto la popolazione maschile in età compresa tra i 7 ed i 19 anni.

Clinicamente si manifesta come massa nella cavità nasale e nel rinofaringe, causa di ostruzione nasale, epistassi, edema facciale importante, proptosi, diplopia; sebbene la progressione sia lenta, tale patologia presenta un elevato tasso di recidive e talvolta tende ad invadere le strutture adiacenti.

Il ruolo della radiologia interventistica nel management dell'angiofibroma nasofaringeo giovanile è pressochè esclusivamente quello dell'embolizzazione preoperatoria.

L'embolizzazione preoperatoria viene utilizzata principalmente per ridurre il sanguinamento intraoperatorio e migliorare la visibilità durante la resezione chirurgica, facilitando così la resezione completa e riducendo il rischio di recidiva. [12, 13]

L'embolizzazione viene sempre effettuata con approccio transfemorale, utilizzando cateteri portanti e microcateteri per effettuare cateterismi selettivi e microselettivi delle principali afferenze arteriose alla lesione.

Figura 2. Caso 1. In alto, immagini RM sul piano assiale (destra) e coronale (sinistra) evidenziano la presenza di un JNA. In basso immagini angiografiche che mostrano la vascolarizzazione della lesione (sinistra) e la devascularizzazione tramite cateterismo selettivo dei vasi afferenti (destra).

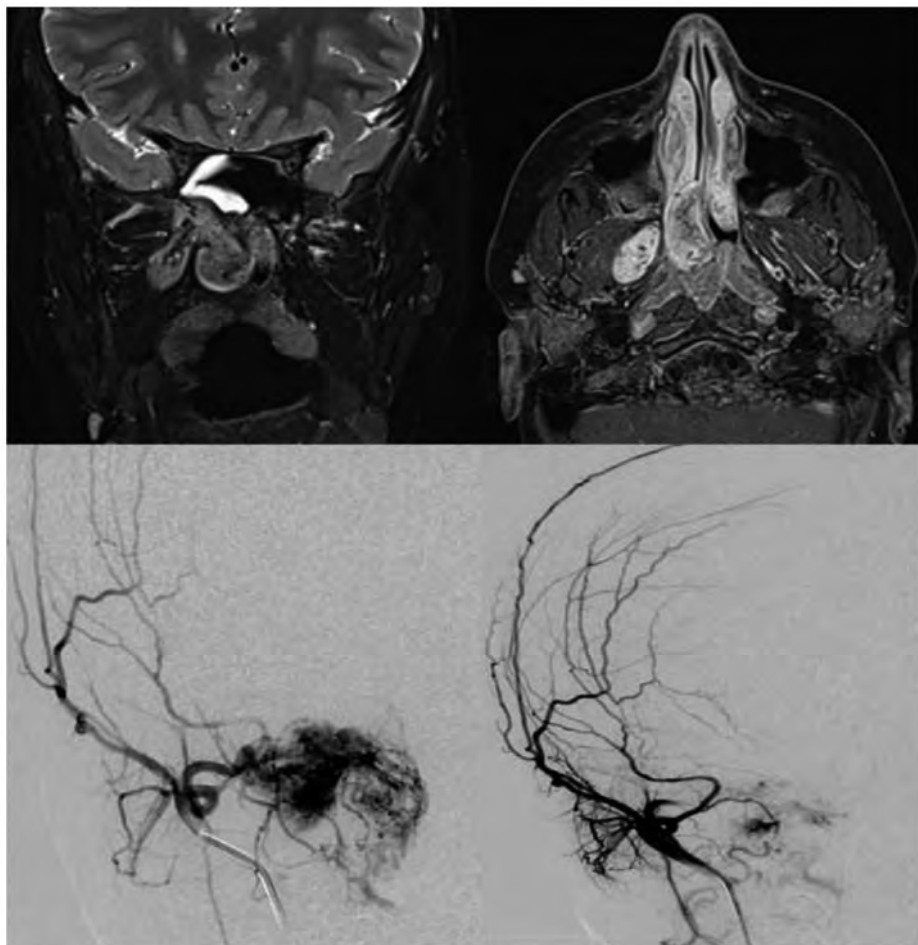
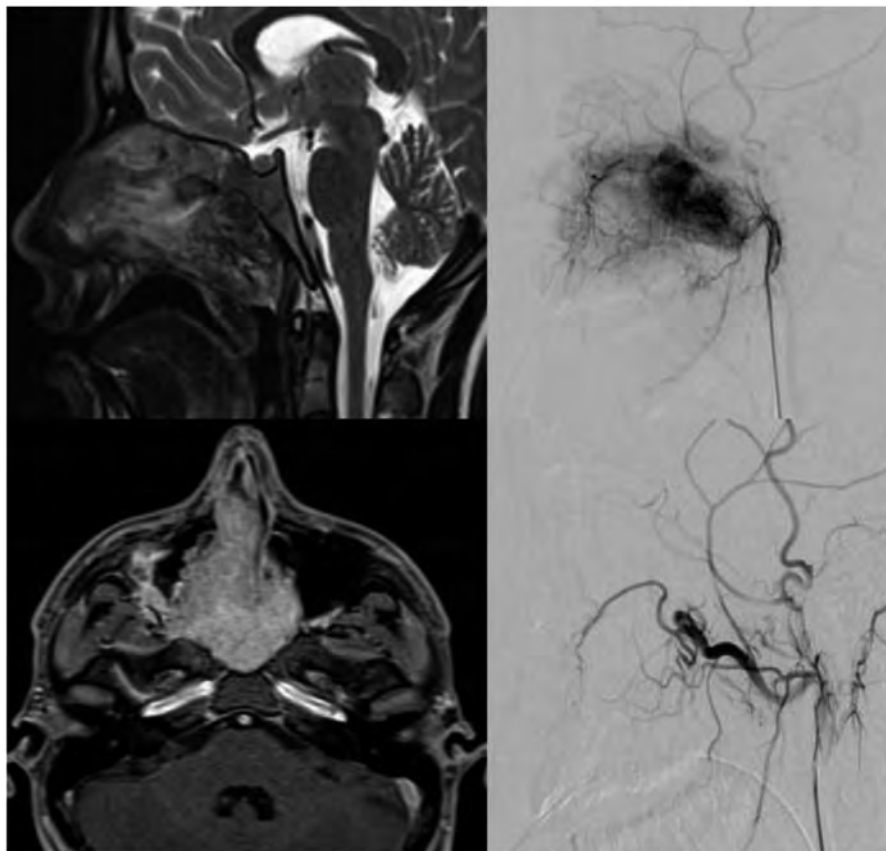


Figura 3. Caso 2. A sinistra, immagini RM di un JNA in sezione sagittale (alto) ed assiale (basso). A destra immagini angiografiche che mostrano le plurime afferenze vascolari all'angiofibroma (alto) prima e post-devascolarizzazione (basso).



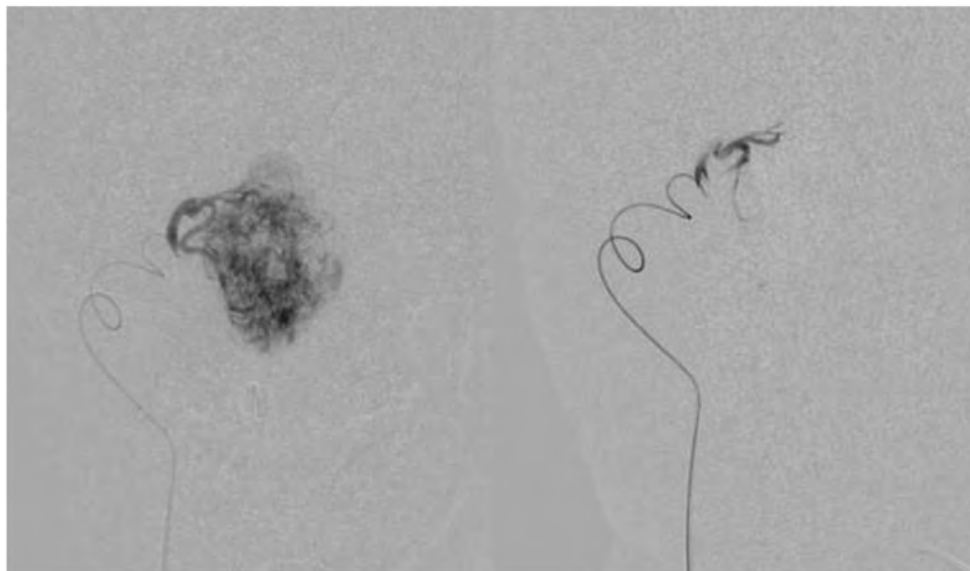
I tumori JNA sono vascularizzati principalmente dall'arteria mascellare interna con rami dell'arteria carotide esterna (ECA) e, meno frequentemente, dai rami dell'arteria carotide interna (ICA). [14, 15]

Sebbene l'embolizzazione dei rami dell'ICA comporti il rischio potenziale di complicanze quali l'ictus ischemico, esistono prove che suggeriscono che possa essere associata a una bassa morbidità. [15]

L'embolizzazione transarteriosa (TAE), l'embolizzazione con puntura diretta (DPE) e una combinazione di TAE e DPE sono le tecniche più comuni ai fini di un trattamento preoperatorio del JNA. [16, 17]

Alcuni studi hanno descritto l'uso di diversi materiali embolici, tra cui particelle di alcool polivinilico (PVA), spirali emboliche, Gelfoam, cianoacrilato e copolimero di etilene-alcol vinilico. [18, 19]

Figura 4. Angiografia superselettiva di afferenza arteriosa alla lesione, in corso di embolizzazione con particelle di PVA, prima (sinistra) e dopo devascolarizzazione (destra).



Ad oggi, non esistono analisi definitive che dimostrino la superiorità di una singola tecnica di embolizzazione, materiale o tempistica prima dell'intervento chirurgico. Di conseguenza, i protocolli istituzionali basati sull'esperienza del team di trattamento tendono a dominare il processo decisionale.

Bibliografia

1. Long Z, Su Y-H, Zhu J-B, et al (2025) Preoperative embolization of head and neck tumors: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 23:242. <https://doi.org/10.1186/s12957-025-03901-3>
2. PubChem Picibanil. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/640429>. Accessed 9 Oct 2025
3. Gallant SC, Chewning RH, Orbach DB, et al (2021) Contemporary Management of Vascular Anomalies of the Head and Neck—Part 1: Vascular Malformations: A Review. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 147:197–206. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.4353>
4. Muir T, Bertino G, Groselj A, et al (2023) Bleomycin electrosclerotherapy (BEST) for the treatment of vascular malformations. An International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) study group report. *Radiol Oncol* 57:141–149. <https://doi.org/10.2478/raon-2023-0029>
5. Fowell C, Jones R, Nishikawa H, Monaghan A (2016) Arteriovenous malformations of the head and neck: current concepts in management. *Br J Oral Maxillofac Surg* 54:482–487. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.01.034>
6. Clinical course of arteriovenous malformations of the head and neck: A case series - Richter - 2010 - *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* - Wiley Online Library. <https://aao-hnsfjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.otohns.2009.10.023>. Accessed 7 Oct 2025
7. Richter GT, Suen JY (2011) Pediatric extracranial arteriovenous malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 19:455–461. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e32834cd57c>
8. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB (1998) Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 102:643–654. <https://doi.org/10.1097/00006534-199809030-00006>
9. Alomari A, Dubois J (2011) Interventional Management of Vascular Malformations. *Tech Vasc Interv Radiol* 14:22–31. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2010.07.006>
10. Jin Y, Zou Y, Hua C, et al (2018) Treatment of Early-stage Extracranial Arteriovenous Malformations with Intralesional Interstitial Bleomycin Injection: A Pilot Study. *Radiology* 287:194–204. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162076>
11. Binning MJ, Yashar P, Orion D, et al (2012) Use of the Outreach Distal Access Catheter for microcatheter stabilization during intracranial arteriovenous malformation embolization. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:E117–119. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2547>
12. Snyderman CH, Pant H, Carrau RL, Gardner P (2010) A new endoscopic staging system for angiofibromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:588–594. <https://doi.org/10.1001/archoto.2010.83>
13. Kothari DS, Linker LA, Tham T, et al (2023) Preoperative Embolization Techniques in the Treatment of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: A Systematic Review. *Otolaryngol Neck Surg* 169:454–466. <https://doi.org/10.1002/ohn.303>

14. Overdevest JB, Amans MR, Zaki P, et al (2018) Patterns of vascularization and surgical morbidity in juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A case series, systematic review, and meta-analysis. *Head Neck* 40:428–443. <https://doi.org/10.1002/hed.24987>
15. Gargula S, Saint-Maurice J-P, Labeyrie M-A, et al (2021) Embolization of Internal Carotid Artery Branches in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *The Laryngoscope* 131:E775–E780. <https://doi.org/10.1002/lary.29119>
16. Lv M-M, Fan X-D, Su L-X, Chen D (2013) Preoperative direct puncture embolization of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma in combination with transarterial embolization: an analysis of 22 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:111–117. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0404-2>
17. Elhammady MS, Johnson JN, Peterson EC, Aziz-Sultan MA (2011) Preoperative embolization of juvenile nasopharyngeal angiofibromas: transarterial versus direct tumoral puncture. *World Neurosurg* 76:328–334; discussion 263-265. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.11.011>
18. Ballah D, Rabinowitz D, Vossough A, et al (2013) Preoperative angiography and external carotid artery embolization of juvenile nasopharyngeal angiofibromas in a tertiary referral paediatric centre. *Clin Radiol* 68:1097–1106. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.05.092>
19. Giorgianni A, Molinaro S, Agosti E, et al (2021) Twenty Years of Experience in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma (JNA) Preoperative Endovascular Embolization: An Effective Procedure with a Low Complications Rate. *J Clin Med* 10:3926. <https://doi.org/10.3390/jcm10173926>

CAPITOLO 18

Tumori Cutanei e del Sottocutaneo

Tumori Cutanei e del Sottocutaneo (<i>Emilia Migliano, Flavio Andrea Govoni</i>)	337
Premessa Epidemiologica	337
Tumori Benigni	337
Tumori Maligni	341
Melanoma	344
Carcinoma Cutaneo (BCC e SCC)	354
Altri Tumori Rari Della Cute E Del Tessuto Sottocutaneo	360
Tabelle	361
Bibliografia	366

TUMORI CUTANEI E DEL SOTTOCUTANEO

Emilia Migliano¹, Flavio Andrea Govoni²

¹ *Chirurgia Plastica ad Indirizzo Dermatologico e Rigenerativo I.R.C.C.S. San Gallicano – I.F.O. - Roma*

² *U.O.C. Chirurgia Maxillo-Facciale A.O. San Camillo-Forlanini – Roma*

PREMESSA EPIDEMIOLOGICA

I tumori cutanei pediatrici sono estremamente rari rispetto all'adulto e la maggior parte delle lesioni nei bambini è benigna, raggiungendo una percentuale vicina al 99%. In un'ampia casistica di biopsie cutanee pediatriche, solo l'1.03% delle lesioni si è rivelato maligno, confermando che la quasi totalità delle neoformazioni cutanee nei pazienti sotto i 16 anni è di natura benigna¹. Questa tendenza è confermata anche da studi più ampi, con una prevalenza di lesioni benigne che si avvicina al 99% nei campioni esaminati in ambito ospedaliero². La fascia di età più colpita da tumori cutanei (inclusi sia quelli benigni che maligni) è quella compresa fra i 12 e i 16 anni. In particolare, nel gruppo di età >13 e ≤16 anni si registra la maggiore frequenza di tumori cutanei, con un'incidenza che rappresenta il 41.7% di tutti i casi pediatrici rilevati in studi retrospettivi sulle biopsie eseguite in centri dermatologici di riferimento¹. Oltre un terzo delle lesioni (circa il 33%) nei bambini interessa la regione testa-collo, che è di gran lunga il distretto anatomico più frequentemente coinvolto nei tumori cutanei pediatrici. Ad esempio, uno studio ha evidenziato che la testa e lo scalpo rappresentano il sito di insorgenza per il 32.96% delle lesioni, seguiti da tronco e arti superiori in percentuali minori¹. Risultati simili sono emersi anche da coorti pediatriche indipendenti, dove la regione cefalica primeggia come sede anatomica interessata³. Si registra inoltre una lieve prevalenza del sesso maschile nell'incidenza delle lesioni cutanee pediatriche, con una quota maschile che si attesta attorno al 51-75% in diversi campioni, suggerendo un modesto predominio maschile nel rischio di sviluppare tumori cutanei benigni o maligni in ambito pediatrico^{1,3}. Questi dati epidemiologici sottolineano l'estrema importanza dell'approccio clinico multidisciplinare: la grande eterogeneità delle presentazioni cliniche nei bambini e il basso rischio relativo di malignità rendono spesso indispensabile ricorrere all'esame biotico per una diagnosi definitiva². Questo è necessario sia per escludere rare forme maligne sia per eseguire un corretto inquadramento prognostico e terapeutico (vedi **Tabella 1**).

TUMORI BENIGNI

I tumori benigni della cute e del tessuto sottocutaneo in età pediatrica rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie caratterizzate dall'assenza di invasività e dalla mancata tendenza a metastatizzare. Questi tumori derivano dalla proliferazione localizzata di cellule cutanee o dei tessuti connettivi sottostanti e, pur non essendo maligni, assumono un ruolo di rilievo nella pratica clinica pediatrica per le implicazioni diagnostiche,

terapeutiche e prognostiche. La presenza di tali lesioni può avere un impatto significativo sulla qualità della vita del bambino, influenzando aspetti funzionali, estetici e psicosociali, oltre a rappresentare possibili indicatori di sindromi genetiche più complesse. Oltre a ciò, i tumori benigni cutanei e sottocutanei in età pediatrica richiedono un'attenta valutazione differenziale poiché alcune lesioni possono simulare tumori maligni o altre patologie cutanee, rendendo necessaria un'accurata definizione diagnostica e un approccio multidisciplinare.

Secondo uno studio pubblicato da Lucas⁴ nel 2007 su 129 lesioni benigne non melanocitarie (73 maschi e 56 femmine) furono riscontrati 27 differenti lesioni istopatologiche. La più frequente era il pilomatrixoma (20.9%), seguito dalla cisti infundibolare (10.9%), e dal mollusco contagioso (10.1%). La localizzazione più frequente è la regione testa-collo (45.7%), seguita dal tronco (34.1%), e dagli arti (20.1%). L'età più colpita è tra 11 e 14 anni (38.8%). Le motivazioni che giustificarono l'asportazione chirurgica erano nel 49% l'aumento di volume della lesione, nel 30% la sintomatologia dolorosa o infiammatoria, nel 16% l'incertezza diagnostica, nel 4% la preoccupazione dei genitori e nell'1% le motivazioni estetiche. La conclusione è che le lesioni benigne non melanocitarie in età pediatrica sono un grosso gruppo eterogeneo che frequentemente pone seri problemi di diagnosi clinica e di diagnosi differenziale da lesioni potenzialmente maligne, richiedendo l'esame biotico.

Risultati simili sono stati pubblicati nel 2015 da Tukenmez Demirci⁵ su 203 lesioni cutanee in pazienti di età inferiore ai 16 anni. Il 98,97% erano benigni, 1,03% maligni. Il range di età era 10.55 ± 4.31 , 51,64 % maschi e 48,36% femmine, il 48% dei casi erano lesioni non melanocitarie. La lesione non melanocitaria più frequente era il Pilomatrixoma (22.68%), seguita dal Granuloma Piogenico (18.54%) e dal Nevo Sebaceo (10.3%). La maggior parte delle lesioni erano localizzate su testa e cuoio capelluto (32.96%), sul tronco (28,84%) e sugli arti superiori (22,57%) (vedi **Tabella 2**). Nel gruppo dei tumori sottocutanei, gli emangiomi infantili rappresentano la più comune neoplasia vascolare benigna in età pediatrica, con una fase proliferativa seguita da involuzione spontanea nella maggior parte dei casi. La gestione degli emangiomi può variare da una osservazione semplice a trattamenti farmacologici determinati dalla dimensione, localizzazione e sintomatologia. I neurofibromi, spesso associati a sindromi genetiche come la neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), sono tumori benigni originati dalle cellule della guaina nervosa periferica e si manifestano con diverse forme cliniche, includendo neurofibromi cutanei e plexiformi, questi ultimi con un rischio maggiore di trasformazione maligna. Tra i tumori mesenchimali, le fibromatosi infantili si distinguono per la loro capacità di crescita locale e la tendenza a recidivare, benché non metastatizzino. Tra i tumori cutanei benigni ricordiamo, in ordine di frequenza decrescente:

- a) Il Pilomatrixoma
- b) Il Granuloma Piogenico
- c) La Cisti Infundibolare Epidermica
- d) Il Nevo Epidermico nelle varianti Verrucosa, Sebacea e Verrucosa Infiammatoria Lineare (NEVIL)

Il Pilomatrixoma o Pilomatricoma (Epitelioma calcificante di Malherbe)

Il pilomatrixoma è un tumore derivato dalle cellule pilifere, che interessa per lo più i giovani adulti (di solito prima dei 20 anni). E' caratterizzato dalla presenza di una massa isolata nel sottocutaneo o nella cute profonda, delle dimensioni di 3-30 mm, indolore, solida e mobile, di solito localizzata sulla testa, sul collo o sugli arti superiori. Quando i tumori sono superficiali, la cute assume un colore rosso-bluastro. I pilomatrixomi multipli possono associarsi alla distrofia miotonica, alla sindrome di Gardner, di Rubinstein-Taybi e di Turner. Ecograficamente è ipoecogeno ad ecostruttura disomogenea, margini definiti, cono d'ombra posteriore, all'esame doppler presenta di solito un solo vaso arterioso che si dirama finemente all'interno della struttura. All'ispezione può essere confuso con una cisti dermoide, anche per lo stato infiammatorio circostante, ma alla palpazione si distingue per la consistenza particolarmente dura e le sfaccettature poligonali. Il tumore è ancorato saldamente al derma sottostante. La cute di rivestimento è generalmente normale. Talvolta può avere una sfumatura rossa causata dalla presenza di teleangectasie o da infiammazione locale, bluastro per depositi profondi di melanina o emosiderina, bianco-giallastro per accumulo di cheratina e/o calcificazione. L'ecografia è utile per la diagnosi. Il trattamento consiste nell'escissione chirurgica della lesione, con margine >0,5 cm per prevenire le recidive, che sono frequenti.

La diagnosi è istologica. Dal punto di vista istologico, il pilomatrixoma è caratterizzato dalla presenza di cellule basaloidei che formano noduli o aggregati, spesso circondati da calcificazioni. Queste calcificazioni possono rendere il tumore visibile anche all'esame radiografico, come una lesione opaca: il nodulo è costituito in periferia da strati di cellule basofile della radice del pelo e al centro da ammassi di cellule mummificate (cellule ombra) che mantengono solo i profili e le tracce di nuclei; la calcificazione delle cellule ombra è molto frequente (sopra l'80%). Questi caratteristici elementi (cellule ombra e depositi di calcio) sono facilmente evidenziabili anche all'esame citologico da aspirato con ago sottile per cui questa metodica diagnostica è considerata attendibile.

Il Granuloma Piogenico

I granulomi piogenici sono rigonfiamenti carnosì, umidi o crostosi, di colore rosso o rossastro-marrone e leggermente rialzati, causati da un'eccessiva crescita dei capillari e dalla tumefazione del tessuto circostante.

Il rigonfiamento si sviluppa rapidamente, solitamente dopo una lesione della pelle (che a volte non viene notata). I granulomi piogenici hanno solitamente diametri di 0,5-2 centimetri e si formano dalla superficie della pelle. Tali lesioni non causano dolore, ma sanguinano facilmente se colpite o graffiate, poiché sono costituite quasi interamente da capillari. Per porre la diagnosi di granuloma piogenico è spesso necessario ricorrere alla biopsia. I granulomi piogenici a volte scompaiono autonomamente. Se persistono, il medico solitamente li rimuove chirurgicamente o con un diatermocauterio.

Dal punto di vista microscopico, il tessuto del granuloma piogenico mostra una proliferazione vascolare anormale, con una predominanza di capillari dilatati e congesti circondati da un'infiammazione cronica non specifica.

La Cisti Infundibolare Epidermica o Epidermoide

Le cisti infundibolari dette anche "cisti epidermiche", "o "cisti da inclusione epidermica", volgarmente "cisti sebacee, sono formazioni non neoplastiche che si sviluppano sotto la superficie della pelle. Sono strutture rotonde e cave rivestite dalle stesse cellule squamose che si trovano nell'epidermide. Esaminata al microscopio, una cisti epidermoide è una struttura rotonda rivestita da cellule squamose. Le cellule squamose mostrano una maturazione simile a quella osservata sulla superficie della pelle. L'interno della cisti può essere riempito di detriti di cheratina, che sembrano simili alla cheratina presente sulla superficie della pelle. Poiché la maggior parte delle lesioni ha origine dall'infundibolo follicolare, è preferito il termine più generale di cisti epidermoide. Le cisti epidermoidi possono rompersi. Questo può portare a dolore e infiammazione poiché la cheratina all'interno della cisti si riversa nel tessuto circostante. Quando esaminato al microscopio, il patologo può vedere cellule immunitarie specializzate chiamate cellule giganti multinucleate e altre cellule infiammatorie croniche nel derma intorno alla cisti rotta. È probabile che le cisti epidermoidi si formino con diversi meccanismi. Possono derivare dal sequestro di resti epidermici durante la vita embrionale, dall'occlusione dell'unità pilosebacea o dall'impianto traumatico o chirurgico di elementi epiteliali. Alcune sindromi ereditarie sono associate a cisti epidermoidi. Tali sindromi includono la sindrome di Gardner, la sindrome del nevo basocellulare e la pachionichia congenita.

Il Nevo Epidermico Sebaceo

Il nevo sebaceo, noto anche come nevo organoide e nevo sebaceo di Jadassohn, è un nevo congenito e glabro che tipicamente si presenta sul volto e sul cuoio capelluto. Il nome è dovuto all'elevata concentrazione di ghiandole sebacee nell'area del nevo. Presenti sin dalla nascita, tali nevi sono presenti con incidenza non correlata a sesso o razza. Il nevo sebaceo può essere considerato un tumore benigno, sebbene possa rappresentare anche un'area di origine per il carcinoma basocellulare e, più raramente, per il carcinoma sebaceo. Tuttavia, il tasso di malignità si è dimostrato essere molto minore rispetto a quello inizialmente stimato, pertanto il trattamento escissionale non è raccomandato⁶. Il nevo sebaceo di Jadassohn è causato principalmente da una mutazione genetica che si verifica durante lo sviluppo embrionale, portando alla crescita eccessiva delle ghiandole sebacee nella pelle.

Il Nevo Epidermico Verrucoso Infiammatorio Lineare (NEVIL) è una rara condizione dermatologica congenita, caratterizzata dalla presenza di lesioni verrucose disposte in linea sulla pelle, spesso accompagnate da infiammazione, prurito e alterazione della pigmentazione circostante⁷. Può assumere una colorazione rossastra, mostrare una consistenza verrucosa e presentare segni evidenti di infiammazione, può spaziare notevolmente in dimensioni e aspetto, e trovarsi su varie parti del corpo con escrescenze o protuberanze cutanee che possono assumere la forma di verruche. Un sintomo comune associato al NEVIL è il prurito. La causa principale è riconducibile a mutazioni genetiche durante lo sviluppo embrionale. La diagnosi si basa sull'osservazione clinica e talvolta su una biopsia per escludere altre patologie. L'approccio terapeutico può variare, e può includere terapie farmacologiche, trattamenti chirurgici o procedure cosmetiche, a

seconda della gravità dei sintomi o delle preferenze del paziente.

Diagnostica e terapia

L'ecografia ad alta risoluzione rappresenta un approccio non invasivo di prima linea per la valutazione dei tumori cutanei e sottocutanei pediatrici, permettendo di visualizzare la morfologia, i margini, la vascolarizzazione e la profondità delle lesioni. In particolare, la sensibilità e specificità nel rilevamento di pilomatrixomi sono elevate, con caratteristiche ecografiche distintive come calcificazioni e ombre acustiche. La risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata (TC) sono impiegate soprattutto nei casi di lesioni profonde o complesse, permettendo la valutazione dell'estensione dei tumori e delle relazioni con strutture vicine. Tecniche complementari come il Doppler consentono di analizzare il flusso ematico nei tumori vascolari.

L'esecuzione di una biopsia nei tumori cutanei e sottocutanei nei bambini è indicata quando la diagnosi clinica è incerta, la lesione presenta caratteristiche atipiche o quando è necessario escludere una patologia maligna. La scelta tra biopsia escissionale, incisionale o punch dipende dalla dimensione, dalla localizzazione e dalla possibilità di rimozione completa della lesione. In età pediatrica, è fondamentale valutare attentamente il beneficio diagnostico rispetto al trauma e al disagio che la procedura può comportare, adottando protocolli specifici per minimizzare l'impatto sul paziente.

La citologia mediante agoaspirato (FNA) trova applicazione selettiva nei tumori pediatrici della cute e sottocute, consentendo una preliminare caratterizzazione cellulare. La tecnica si integra con la biopsia incisionale, che costituisce il gold standard per la diagnosi definitiva, prevedendo la rimozione di un campione adeguato per l'esame istopatologico. L'immunoistochimica rappresenta un supporto essenziale per identificare l'origine cellulare delle lesioni. L'utilizzo di tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS), ibridazione fluorescente in situ (FISH) e PCR consente l'identificazione di alterazioni genetiche specifiche come fusioni geniche e mutazioni puntiformi, fondamentali per una classificazione accurata dei tumori benigni pediatrici e per orientare strategie terapeutiche target. L'integrazione di questi dati molecolari con le evidenze cliniche e istopatologiche promuove un approccio diagnostico di precisione con potenziali ricadute nella prognosi e nella gestione a lungo termine. La chirurgia rappresenta la modalità terapeutica primaria per molti tumori benigni cutanei e sottocutanei in età pediatrica, indirizzata all'asportazione completa della lesione preservando la funzionalità e l'estetica, fondamentali in un'età di crescita. Le tecniche devono essere adattate alla sede e alla dimensione, con particolare attenzione alle strutture nervose e vascolari circostanti. L'indicazione chirurgica è valutata congiuntamente a criteri clinici, radiologici e istopatologici per ottimizzare i risultati.

TUMORI MALIGNI

Tra le neoplasie maligne, il melanoma è il tumore maligno cutaneo più frequente (oltre il 75% dei casi di tumore cutaneo maligno pediatrico) ed è pertanto il tumore cutaneo più studiato in pediatria, rappresentando circa il 2-3% del totale dei tumori maligni in età pediatrica. Nel restante 25% dei casi di neoplasia cutanea maligna pediatrica i

carcinomi basocellulari (BBC) sono tre volte più frequenti dei carcinomi squamocellulari (SCC) che sono considerati rari, mentre i tumori mesenchimali cutanei (es. dermatofibrosarcoma protuberans, rabdomiosarcoma cutaneo) rimangono riscontri molto rari anche se clinicamente rilevanti, per l'aggressività della malattia⁸ (vedi **Tabella 3**).

I tumori maligni cutanei pediatrici sono spesso associati a condizioni predisponenti genetiche, immunodepressione, terapia immunosoppressiva, radioterapia. Per gli aspetti epidemiologici e le raccomandazioni diagnostico-terapeutiche nel melanoma pediatrico è sempre utile consultare i database specialistici internazionali come il Physician Data Query (PDQ) del National Cancer Institute of USA (NCI)⁹ una fonte molto completa ed autorevole che contiene informazioni peer-reviewed and evidence-based sul trattamento, lo screening, la genetica e la prevenzione dei tumori maligni. Le linee guida sul sito web del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e sul suo giornale ufficiale JNCCN¹⁰, presentano invece gli aggiornamenti più recenti su diagnosi, stadiazione, trattamento medico e chirurgico elaborate ed aggiornate costantemente da un panel di esperti internazionali.

La gestione dei carcinomi cutanei e dei tumori rari della pelle e del sottocutaneo in età infantile richiede un approccio altamente specializzato e multidisciplinare. La diagnosi precoce, l'identificazione delle condizioni predisponenti e la centralizzazione delle cure migliorano gli esiti clinici¹¹. La letteratura si basa spesso su serie retrospettive e case report. È fondamentale in futuro aumentare la partecipazione a registri multicentrici e a studi prospettici, soprattutto per valutare efficacia/sicurezza di immunoterapie e terapie target nella popolazione pediatrica. Le linee guida più recenti sottolineano l'importanza del trattamento in centri che possano offrire trial e raccolta di dati standardizzati per migliorare le conoscenze scientifiche attuali.

Fattori predisponenti e sindromi associate

Le principali condizioni patologiche correlate con il rischio di sviluppare tumori cutanei in età pediatrica includono:

- **Sindrome di Gorlin–Goltz (Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome)** — rischio di BCC multipli fin dall'infanzia.
- **Xeroderma pigmentosum (XP)** — marcata fotosensibilità con sviluppo precoce di queratosi e carcinomi cutanei.
- **Nevi congeniti giganti** — rischio aumentato di melanoma in lesioni ampie.
- **Immunosoppressione cronica** (post-trapianto d'organo, sindromi immunodeficitarie).
- **Malattie genetiche della pelle e della matrice extracellulare** (es. epidermolisi bollosa distrofica recessiva) predisponenti a SCC.

Quadro clinico, diagnosi e accertamenti di primo livello

- **Anamnesi completa** (storia familiare di tumori cutanei o sindromi genetiche, esposizione solare, terapia immunosoppressiva).
- **Esame obiettivo** con documentazione fotografica e dermatoscopia quando

disponibile.

- In presenza di lesione sospetta: biopsia incisionale o escissionale per istologia. L'interpretazione di alcune lesioni melanocitiche pediatriche (lesioni atipiche, Spitz-like) richiede spesso un dermatopatologo esperto in pediatria.
- Ecografia locale per lesioni sottocutanee o valutazione dimensionale da integrare eventualmente con TC/RMN per sospetto di estensione profonda o coinvolgimento di strutture contigue in casi selezionati.
- Valutazione/staging per melanoma avanzato secondo linee guida oncologiche (esame linfonodale clinico/ecografico, PET/TC nei casi selezionati).

Considerazioni genetiche, di counselling, di prevenzione e gestione multidisciplinare

- Indicazioni alla consulenza genetica: sospetto di sindromi ereditarie, storia familiare positiva, lesioni multiple o insorgenza precoce.
- Prevenzione primaria: educazione alla fotoprotezione, vaccinazioni quando appropriate, riduzione dei fattori di rischio (evitare terapie fototossiche/sensibilizzanti non necessarie).
- In XP e condizioni analoghe: misure ambientali e sociali per proteggere il bambino (scuola adattata, protezioni UV negli spazi interni quando necessario).
- Centralizzazione della cura in centri pediatrici con esperienza oncologica/dermatologica. Le decisioni diagnostico-terapeutiche dovrebbero essere prese in setting multidisciplinari (dermatologia pediatrica, oncologia pediatrica, chirurgia pediatrica/plastica, genetica clinica, radiologia, dermatopatologia). Le linee guida pediatriche PDQ/NCI evidenziano la necessità di team dedicati e, ove possibile, l'inclusione in registri o trial clinici.

Linee guida e raccomandazioni operative in sintesi

1. Qualsiasi lesione cutanea sospetta in un bambino deve essere valutata da un dermatologo pediatrico e, se indicato, sottoposta a biopsia.
2. Centralizzare i casi maligni o potenzialmente maligni in centri pediatrici specializzati; discutere ogni caso in tumor board multidisciplinare.
3. Melanoma pediatrico: seguire raccomandazioni PDQ/NCCN per staging, escissione e uso di terapie sistemiche; privilegiare trattamento in centri con accesso a trial clinici.
4. DFSP: escissione con margini adeguati o Mohs; considerare imatinib in casi selezionati con traslocazione COL1A1-PDGFB. Follow-up prolungato.
5. Sindrome di Gorlin e XP: programmazione di sorveglianza intensiva e interventi preventivi/terapeutici personalizzati.

Principi di Follow-Up e sorveglianza

- Follow-up individualizzato: per tumori a rischio di recidiva locale (es. DFSP) controlli clinici ogni 3–6 mesi nei primi 2–3 anni, poi semestrali fino a 5 anni e annuali fino a 10 anni, secondo le linee guida europee.
- Nei bambini con sindromi predisponenti (XP, Gorlin) sono essenziali: sorveglianza

dermatologica molto ravvicinata (controlli trimestrali o più frequenti), protezione solare rigorosa e gestione proattiva delle lesioni precancerose.

MELANOMA

Il melanoma in età pediatrica, seppur raro, rappresenta la forma più frequente di tumore cutaneo maligno nei bambini e adolescenti. Ha incidenza molto bassa: circa 1–3% di tutti i melanomi si manifesta prima dei 20 anni. In età pediatrica può presentarsi con aspetti clinici vari ed insoliti come nevi amelanotici e lesioni nodulari non pigmentate pruriginose e/o sanguinanti che rendono difficile la diagnostica differenziale con altre lesioni benigne.

E' estremamente raro sotto i 10 anni, più frequente in adolescenza (75% dei casi nella fascia di età 15–19 anni), dove assume caratteristiche di insorgenza ed aspetto clinico più conformi a quelle del melanoma dell'adulto¹¹.

Dal punto di vista epidemiologico negli Stati Uniti nel periodo 1970-2000, l'incidenza del melanoma pediatrico si dimostrò in costante aumento, salvo poi ridursi nei successivi 10 anni come dimostrato da Campbell¹² nel 2015, utilizzando i dati dei registri pubblici, aggiustati per età del melanoma pediatrico negli Stati Uniti. Questa tendenza al ribasso nei tassi di incidenza è stata più significativa tra i pazienti adolescenti di età compresa tra 15 e 19 anni, dove l'incidenza è diminuita dell'11,08% all'anno durante il periodo 2003-2010. È stato riscontrato che i tassi di incidenza sono diminuiti significativamente anche tra i pazienti di sesso maschile, i melanomi del tronco e degli arti superiori e i melanomi a diffusione superficiale. Gli autori hanno ipotizzato che questi tassi in calo potrebbero essere attribuiti a iniziative di sanità pubblica, al miglioramento del sistema di segnalazione dei casi ed a una migliore protezione solare. Il trend è stato poi confermato da ulteriori studi internazionali. Altri studi si sono occupati delle differenze di genere nel melanoma pediatrico, mostrando un rischio aumentato tra le pazienti di sesso femminile rispetto ai pazienti di sesso maschile di età compresa tra 10 e 14 anni e tra 15 e 19 anni. Le differenze anatomiche specifiche per sesso hanno mostrato che le pazienti di sesso femminile avevano maggiori probabilità di avere melanomi alle gambe e meno probabilità di melanomi del cuoio capelluto rispetto ai pazienti di sesso maschile. Oltre alle differenze di genere, studi recenti hanno esplorato i tassi di incidenza tra diverse etnie. Danysh et al.¹³ nel 2019 hanno esaminato sia i database SEER che il Texas Cancer Registry. Sebbene i dati complessivi in entrambi i database abbiano mostrato tassi di incidenza in calo dal 2005 al 2013, questo calo non è stato osservato tra gli ispanici o i bambini di età inferiore ai 10 anni. In uno studio più piccolo su 55 pazienti pediatrici con melanoma, è stato riscontrato che i pazienti ispanici avevano maggiori probabilità di presentarsi in età più giovane rispetto ai pazienti caucasici. L'esame della letteratura dimostra molte limitazioni intrinseche agli studi disponibili, tra cui la scarsità di trial clinici specifici per l'età pediatrica e la presenza di dati frammentari, con una mancanza di evidenze solide soprattutto per le fasce d'età più giovani, come i bambini sotto i 10 anni.

Fattori di rischio

- Genetici: sindrome dei nevi atipici, xeroderma pigmentoso, sindrome di Li-Fraumeni.
- Nevi congeniti giganti (rischio maggiore nei primi 10 anni).
- Nevi melanocitari multipli o atipici.
- Esposizione solare intensa e scottature in età infantile.
- Familiarità per melanoma.

Alcuni fattori di rischio genetici e iatrogeni possono predisporre i bambini al melanoma; tuttavia, la maggior parte dei casi di melanoma pediatrico si manifesta sporadicamente. Come osservato nelle popolazioni adulte, fattori come una maggiore esposizione ai raggi ultravioletti (UV), una storia di scottature solari, l'uso di lettini abbronzanti e l'immunosoppressione, sono associati a un aumentato rischio di melanoma nell'infanzia e nell'adolescenza. I fattori genetici che aumentano il rischio di melanoma includono il fototipo cutaneo, il rischio di scottature solari, la conta dei nevi e la storia personale di nevi melanocitici (CMN) atipici o congeniti, in particolare CMN di grandi dimensioni o giganti. La storia familiare è un importante fattore di rischio che aumenta il rischio di melanoma pediatrico¹⁴. Goldstein et al.¹⁵ hanno studiato famiglie a rischio di melanoma (almeno tre membri affetti) e hanno scoperto che tali famiglie presentavano un rischio sei volte maggiore di melanoma pediatrico rispetto alla popolazione generale degli Stati Uniti. Le famiglie portatrici di una mutazione dell'inibitore della chinasi ciclino-indipendente 2A (CDKN2A), che caratterizza la sindrome familiare del melanoma multiplo atipico (FAMMM)¹⁶, hanno dimostrato un rischio dell'11,1% di melanoma pediatrico, un aumento di 28 volte rispetto a quello della popolazione generale. Di questi pazienti con melanoma pediatrico CDKN2A-positivo, il 71% ha sviluppato melanomi successivi, un tasso significativamente più alto rispetto a quello dei loro parenti CDKN2A-positivi che non hanno sviluppato melanoma prima dei 20 anni.

Le condizioni associate a un aumento del rischio di sviluppare melanoma in bambini e adolescenti includono le seguenti:

- Nevi melanocitici giganti.
- Xeroderma pigmentoso: si tratta di un raro disordine recessivo caratterizzato da estrema sensibilità alla luce solare, cheratosi e varie manifestazioni neurologiche.
- Immunodeficienza o immunosoppressione.
- Retinoblastoma ereditario.
- Sindrome di Werner.
- Melanosi neurocutanea.
- Storia familiare di melanoma.

I tratti fenotipici associati a un aumentato rischio di melanoma negli adulti sono stati documentati anche in bambini e adolescenti con melanoma e comprendono:

- Esposizione alla luce solare UV: un'esposizione maggiore alle radiazioni UV ambientali aumenta il rischio di malattia.
- Capelli rossi.
- Occhi azzurri.
- Fototipo chiaro.

- Efelidi.
- Numero aumentato di nevi melanocitici.

Le varianti patogenetiche germinali associate a un aumento del rischio di melanoma nei bambini includono^{17,18}:

- Gene MC1R. Un consorzio multinazionale ha condotto un'analisi retrospettiva delle varianti patogenetiche germinali del gene MC1R. I ricercatori hanno analizzato i dati di 233 giovani pazienti (di età ≤ 20 anni), 932 pazienti adulti (di età ≥ 35 anni) e 932 controlli adulti sani. Le varianti di MC1R erano più prevalenti nei pazienti dell'infanzia e adolescenza con melanoma rispetto agli adulti con melanoma. Ciò era particolarmente vero per i pazienti con età pari o inferiore a 18 anni.
- Gene CDKN2A (gene p16). Il melanoma familiare comprende dall'8% al 12% dei casi di melanoma. Varianti patogenetiche germinali di p16 sono state descritte fino al 7% delle famiglie con due parenti di primo grado affetti da melanoma e fino all'80% delle famiglie con un membro affetto da melanomi primitivi multipli. In uno studio prospettico su 60 famiglie con più di tre membri affetti da melanoma, la metà delle famiglie studiate presentava una variante patogenetica germinale di CDKN2A. Indipendentemente dallo stato CDKN2A, le famiglie a rischio di melanoma presentavano una percentuale di membri con melanoma pediatrico da sei a ventotto volte superiore rispetto alla popolazione generale statunitense. All'interno delle famiglie CDKN2A positive, i pazienti pediatrici con melanoma avevano una probabilità significativamente maggiore di sviluppare melanomi multipli rispetto ai loro parenti diagnosticati dopo i 20 anni (71% vs. 38%; $P = .004$). Le famiglie CDKN2A positive avevano una percentuale significativamente più elevata di pazienti pediatrici rispetto alle CDKN2A negative (11,1% vs. 2,5%; $P = .004$).
- Variante MITF p.E318K. In una serie di pazienti sotto i 21 anni, 3 su 123 pazienti (2,4%) presentavano una sostituzione MITF considerata conferire un rischio moderato di sviluppare melanoma cutaneo.

In un lavoro multicentrico del 2019 Pellegrini et al¹⁹ studiando l'associazione delle varianti di MC1R con il melanoma infantile e adolescenziale in un ampio studio che confrontava la prevalenza delle varianti di MC1R nei pazienti pediatrici con quella nei pazienti adulti con melanoma, hanno messo in correlazione le varianti del recettore della melanocortina-1 (MC1R) con l'aumento del rischio di melanoma in età infantile e adolescenziale. In questo lavoro è stata condotta un'analisi retrospettiva su scala internazionale, coinvolgendo dati genetici e fenotipici di 233 pazienti con melanoma diagnosticato prima dei 20 anni, 932 pazienti adulti con melanoma (diagnosi dopo i 35 anni), 932 adulti sani come gruppo di controllo. Lo studio ha concluso che le varianti del gene MC1R sono più comuni nei melanomi giovanili rispetto a quelli adulti, suggerendo un ruolo importante nella predisposizione genetica. Questo riscontro potrebbe avere implicazioni cliniche per la diagnosi precoce e la prevenzione del melanoma nei giovani.

La predisposizione genetica gioca un ruolo fondamentale nel melanoma pediatrico, soprattutto nella presenza di mutazioni germinali nei geni ad alto rischio come

CDKN2A, che regolano la proliferazione cellulare e l'apoptosi. Famiglie portatrici di tali mutazioni mostrano percentuali di melanoma pediatrici significativamente più elevate rispetto alla popolazione generale, con implicazioni per la sorveglianza e prevenzione precoce²⁰. Le mutazioni somatiche più frequentemente riscontrate nei melanomi pediatrici riguardano i geni BRAF, NRAS e altre vie di segnalazione oncogenica. Nel contesto pediatrico, alcune di queste mutazioni risultano essere peculiari e spesso associate a determinati sottotipi istologici e biomolecolari. Studi di sequenziamento di nuova generazione offrono approfondimenti sui pattern mutazionali peculiari del melanoma in età pediatrica, evidenziando variazioni che possono differire per tipo istologico, età e presentazione clinica, e che hanno un impatto crescente sulla definizione di strategie terapeutiche personalizzate. La classificazione molecolare differenzia principalmente quattro grandi sottotipi di melanoma, definiti in base alla mutazione oncogenica presente: BRAF-mutato, NRAS-mutato, NF1-mutato e "triple wild-type", ciascuno con caratteristiche clinicopatologiche specifiche²¹.

Il melanoma spitzoide, una varietà particolarmente frequente nella popolazione pediatrica, presenta mutazioni peculiari come HRAS e alterazioni del gene BAP1, spesso associate a una crescita rapida ma con un comportamento biologico meno aggressivo, sebbene con frequente coinvolgimento linfonodale. Questi tumori costituiscono una sfida diagnostica significativa e richiedono una definizione più precisa del loro profilo molecolare per una adeguata classificazione²².

Le implicazioni cliniche delle diverse mutazioni riguardano soprattutto la prognosi e la scelta terapeutica, poiché sottotipi con mutazioni specifiche possono rispondere in modo differenziato ai trattamenti target o immunoterapici. Nelle forme più aggressive e nodulari, la perdita di alcuni marcatori epigenetici, come quella di H3K27me3, può contribuire alla progressione tumorale e potrebbe costituire un biomarcatore utile per la stratificazione del rischio.

Clinica

- Nei bambini piccoli può essere nodulare, amelanotico, ulcerato.
- Può presentarsi in forme diverse (convenzionale, spitzoide, associato a nevo congenito gigante). La biologia e il comportamento possono differire dall'adulto.
- Spesso non segue la regola dell'ABCDE classica dell'adulto (vedi **Tabella 4**).

Il melanoma che si presenta nell'infanzia presenta importanti differenziali clinici rispetto a quello che si presenta nell'adolescenza, ed entrambi dovrebbero essere valutati in modo diverso rispetto all'approccio utilizzato nella malattia dell'adulto. I tradizionali criteri diagnostici ABCDE del melanoma (asimmetria, irregolarità del bordo, varietà di colore, diametro >6 mm, evoluzione) hanno dimostrato di catturare meno del 50 e del 60% dei melanomi infantili e adolescenziali. Sono stati proposti ulteriori criteri ABCD pediatrici, utilizzando le linee guida di amelanosi, sanguinamento, protuberanza, uniformità del colore, de novo e qualsiasi diametro. Le lesioni amelanotiche, in particolare, hanno recentemente dimostrato di essere una causa primaria di ritardo diagnostico nel melanoma pediatrico, in particolare data la loro tendenza a essere diagnosticate erroneamente come verruche o granulomi piogenici. I criteri CUP (colore

rosa o rosso, cambiamento, ulcerazione, spessore ascendente e lesioni simili a granulomi piogenici, comparsa di nuove lesioni) sono stati proposti per evidenziare che il melanoma pediatrico può spesso presentarsi senza pigmento e mascherarsi da altre proliferazioni pediatriche benigne²³.

Carrera et al.²⁴ hanno scoperto che i criteri diagnostici pediatrici ABCD modificati catturavano meno del 25% dei casi nella loro coorte di 52 melanomi pediatrici, ma avevano maggiori probabilità di essere applicabili ai melanomi di Spitz (40%). Gli autori hanno anche scoperto che tutti i casi nella loro coorte soddisfacevano almeno un criterio diagnostico dermoscopico sia per il sottogruppo di melanomi di Spitz (vascolarizzazione atipica con linee bianche lucide e pattern spitzoidi pigmentati atipici) sia per il sottogruppo non di Spitz (pattern multicomponenti e nevi). Questi risultati suggeriscono che diversi criteri clinici e dermoscopici dovrebbero essere utilizzati congiuntamente per formulare una diagnosi di melanoma pediatrico, che può presentarsi con diverse presentazioni cliniche.

Nel 2019, Bartenstein et al.²⁵ hanno pubblicato uno studio su una coorte di 622 proliferazioni spitzoidi benigne e maligne pediatriche diagnosticate mediante istopatologia. Sebbene la maggior parte di questi casi fosse costituita da nevi di Spitz tipici e atipici (rispettivamente l'82,3 e il 17,2%), il sottoinsieme di pazienti con melanoma di Spitz era significativamente più anziano: i casi di melanoma di Spitz sono stati sottoposti a biopsia a un'età media di 17,2 anni, mentre l'età media della biopsia era rispettivamente di 7,4 e 7,2 anni per i nevi di Spitz tipici e atipici. Questi risultati, nel complesso, dimostrano che, sebbene una proliferazione spitzoide in un bambino più piccolo rappresenti più probabilmente una lesione benigna rispetto a una che si presenta in un adolescente, il tipo di melanoma di Spitz è una presentazione distinta che si osserva nella popolazione pediatrica.

Sottotipi e genomica del melanoma

Gli istotipi più frequenti del melanoma adolescenziale sono:

- Melanoma spitzoide (simile a nevo di Spitz, difficile diagnosi differenziale).
- Melanoma associato a nevo congenito.
- Melanoma su base di nevi multipli o atipici.

Il melanoma nella popolazione pediatrica si presenta in tre sottotipi principali: convenzionale, associato a CMN e melanoma di Spitz. Presentazioni più particolari di melanoma nei pazienti pediatrici, tra cui melanoma acrale, oculare e congenito, presentano manifestazioni cliniche e associazioni genetiche distinte. Il melanoma pediatrico convenzionale è associato a un carico maggiore di variazioni a singolo nucleotide rispetto ad altri tumori pediatrici. Nel loro studio su 15 melanomi pediatrici convenzionali, Lu et al. hanno riscontrato mutazioni del promotore TERT nel 93% dei casi e mutazioni di BRAF V600 nell'87% dei casi, tassi più elevati rispetto a quelli osservati nel melanoma convenzionale dell'adulto²⁶. Anche mutazioni in PTEN e CDKN2A sono state comunemente segnalate nel melanoma pediatrico convenzionale. A differenza del melanoma convenzionale, il CMN e il melanoma associato al CMN contengono frequentemente mutazioni NRAS e sono in genere privi del promotore

TERT e delle mutazioni BRAF V600 che caratterizzano i sottotipi convenzionali. È stato anche scoperto che i melanomi di Spitz sono privi di mutazioni attivanti BRAF o NRAS caratteristiche dei primi sottotipi e, piuttosto, è stato scoperto che un sottoinsieme di melanomi di Spitz porta fusioni di chinasi, più comunemente quelle di ALK, BRAF, ROS1, NTRK1, RET e MET²⁷.

Wilmott et al. hanno completato l'analisi genomica di 50 melanomi in pazienti di età compresa tra 10 e 30 anni (età mediana di 20 anni) che hanno sviluppato metastasi regionali o a distanza²⁸. Gli autori hanno trovato mutazioni BRAF nel 96% dei casi e mutazioni TERT nell'80% dei casi. È stato osservato un tasso più elevato di mutazioni associate a radiazioni UV (90%) rispetto a quello osservato nella malattia adulta. Tuttavia, l'estrapolazione di questi risultati a una popolazione strettamente pediatrica è limitata dall'inclusione di pazienti adulti che costituiscono metà della coorte e da dati clinici limitati per integrare i risultati genomici.

Diagnosi

- Dermatoscopia: utile ma meno specifica che nell'adulto.
- Biopsia escissionale (l'istologia e l'analisi immunoistochimica sono dirimenti).
- Importante la distinzione con nevo atipico di Spitz o altre lesioni benigne.
- Esami strumentali di secondo livello TC, RMN, PET

La diagnosi di nevo viene solitamente eseguita da un dermatologo o da un chirurgo pediatrico o plastico. La prima e più cruciale fase è un esame fisico e una valutazione visiva dettagliata utilizzando la regola ABCDE, tenendo presente quanto accennato prima sulla variante pediatrica. Durante l'esame, il medico valuta le caratteristiche del nevo, tra cui posizione, numero, dimensioni, forma, colore ed eventuali cambiamenti nel tempo. La regola ABCDE viene utilizzata per valutare la possibile trasformazione maligna dei nevi melanocitici. La regola ABCDE include A (asimmetria): asimmetria; B (bordi): il bordo è irregolare e non nitido; C (colore): colore: diverso con distribuzione non uniforme del colorante; D (diametro): diametro > 5 mm, con un aumento del diametro del nevo; ed E (elevazione): enfattizzazione della superficie. Gli attuali metodi per la valutazione dei nevi dovrebbero includere la dermoscopia e l'imaging digitale 2D/3D. La dermoscopia, nota anche come dermatoscopia o microscopia a epiluminescenza, è una tecnica non invasiva che consente di esaminare la pelle sotto ingrandimento. La dermoscopia aiuta a visualizzare strutture e pattern all'interno di un nevo e facilita la distinzione tra una lesione maligna e una benigna. L'imaging digitale seriale 2D o 3D sta diventando sempre più diffuso. È progettato per monitorare i cambiamenti del nevo nel tempo.

Se vi sono dubbi su cambiamenti che interessano, ad esempio, il nevo, è indicata una biopsia escissionale con esame istopatologico e valutazione delle alterazioni molecolari. Il nevo congenito compare alla nascita o nel primo anno di vita ed è solitamente singolo, ovale e di colore uniforme. Si tratta di un amartoma derivato dalla cresta neurale, determinato in utero. Questo tipo di nevo è una lesione melanocitaria, a volte di grandi dimensioni, con superficie papillare o nodulare e colore uniforme, spesso associato alla presenza di peli. La classificazione dei nevi congeniti può essere basata sulle loro

dimensioni e caratteristiche, e sono tipicamente classificati come nevi congeniti piccoli, medi o grandi/giganti. L'American Academy of Dermatology utilizza generalmente i seguenti criteri di classificazione:

- Nevi congeniti piccoli: hanno un diametro inferiore a 1,5 cm.
- Nevi congeniti medi: hanno un diametro compreso tra 1,5 e 19,9 cm.
- Nevi congeniti grandi/giganti: hanno un diametro pari o superiore a 20 cm

Sono stati condotti diversi studi che hanno tentato di identificare fattori genetici alla base della patogenesi dei nevi congeniti e i risultati aggregati di questi studi suggeriscono che le mutazioni NRAS e, in misura minore, le mutazioni BRAF contribuiscono allo sviluppo di nevi congeniti. I nevi congeniti possono essere associati al melanoma associato al nevo e sono solitamente causati anche da una mutazione NRAS²⁹. I nevi di grandi dimensioni (più di 20 cm) sono associati a un aumento del rischio di melanoma del 10-15%.

La diagnosi di melanoma pediatrico può essere difficile e molte di queste lesioni possono essere confuse con le cosiddette lesioni melanocitiche con potenziale maligno. Queste lesioni sono biologicamente diverse dal melanoma e dai nevi benigni. Anche i termini nevo di Spitz e melanoma spitzoide sono comunemente usati, creando ulteriore confusione. Uno studio retrospettivo ha rilevato che i bambini di età pari o superiore a 10 anni avevano maggiori probabilità di presentare lesioni amelanotiche, sanguinamento, colore uniforme, diametro variabile ed elevazione³⁰.

La valutazione diagnostica dei melanomi pediatrici comprende quanto segue:

Biopsia o escissione: La biopsia o l'escissione sono necessarie per diagnosticare qualsiasi tumore della pelle e determinare un trattamento aggiuntivo. Sebbene i carcinomi basocellulari e i carcinomi squamocellulari siano generalmente curabili con la sola chirurgia, il melanoma richiede maggiore considerazione a causa del suo potenziale di metastasi. L'ampiezza dei margini chirurgici nel melanoma è determinata dalla sede, dalle dimensioni e dallo spessore della lesione e varia da 0,5 cm per le lesioni in situ a 2 cm o più per le lesioni più spesse. Per ottenere margini negativi nei bambini, in casi selezionati può rendersi necessaria un'ampia escissione con innesto cutaneo. La biopsia parziale può compromettere la microstadiazione ed è associata a trattamenti chirurgici più invasivi e definitivi³¹.

Valutazione dei linfonodi. L'esame dei linfonodi regionali mediante biopsia del linfonodo sentinella è diventato di routine in molti centri. La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata per i pazienti con lesioni di dimensioni pari o superiori a 0,8 cm, nonché per i pazienti le cui lesioni sono inferiori a 0,8 cm ma che presentano ulcerazione.

Le indicazioni per questa procedura nei pazienti con melanomi spitzoidi non sono state chiaramente definite. In una revisione sistematica di 541 pazienti con tumori di Spitz atipici, 303 (56%) sono stati sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella e 119 (39%) hanno avuto un linfonodo sentinella positivo³². Un'ulteriore dissezione linfonodale in 97 di questi pazienti ha rivelato ulteriori linfonodi positivi in 18 pazienti (19%). Nonostante l'elevata incidenza di metastasi linfonodali, solo sei pazienti hanno sviluppato malattia disseminata. Questo risultato mette in discussione il beneficio prognostico e terapeutico di questa procedura nei bambini con queste lesioni. In futuro, marcatori

molecolari, come la presenza di varianti del promotore TERT, potrebbero aiutare a identificare quali pazienti potrebbero trarre beneficio da questa procedura³³.

Stadiazione TNM

Le linee guida per la diagnosi e il trattamento del melanoma si basano sullo spessore del tumore secondo la scala di Breslow e sulla presenza o assenza di ulcerazione. Nei pazienti adolescenti con melanomi di spessore >0,8 mm (T1b) o <0,8 mm (T1a) con ulcerazione, si dovrebbe prendere in considerazione una biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) per un'ulteriore stadiazione.

Stadiazione T: lo Spessore del tumore secondo Breslow

La categoria T è determinata dallo spessore del tumore e dalla sua presenza o meno di ulcerazione. T0 dovrebbe essere utilizzato quando non vi è alcuna evidenza di tumore primario o quando la sede del tumore primario è sconosciuta. Questa è la classificazione del melanoma in situ, un melanoma che inizia a proliferare ma non ha ancora invaso la membrana basale. Il melanoma T1 è classificato quando lo spessore è inferiore a 1 mm, T2 è compreso tra 1 e 2 mm, T3 è compreso tra 2 e 4 mm e T4 quando il tumore ha invaso verticalmente più di 4 mm. La categoria N è rappresentativa del numero di linfonodi colpiti attorno al tumore. È un equivalente del modo in cui le cellule hanno colpito e invaso i vasi linfatici e, quando questi sono danneggiati, il melanoma è classificato come stadio III (vedi **Tabella 5**). La categoria M definisce il melanoma che si è diffuso oltre la sede originaria e i linfonodi regionali in aree più distanti del corpo, ha prodotto metastasi. La categoria M è caratterizzata dal numero di metastasi (sedi colpite distanti dal tumore primario). La presenza di metastasi è equivalente al melanoma in stadio IV.

Prognosi

In generale, i bambini hanno una sopravvivenza migliore rispetto agli adulti a parità di spessore e stadio. Tuttavia, i melanomi pediatrici possono presentarsi in fase avanzata con metastasi linfonodali anche precoci.

Le possibilità di guarigione dal melanoma dipendono da diversi fattori, tra cui:

- Spessore del tumore
- Localizzazione del tumore
- Se il tumore si è diffuso ai linfonodi o ad altre parti del corpo e il numero di diffusioni
- Se l'intervento chirurgico rimuove completamente il tumore
- Livello di lattato deidrogenasi (LDH) nel sangue

In generale, lo stadio della malattia è il fattore più importante per la prognosi. I pazienti con melanoma non diffuso hanno una prognosi eccellente. I tassi di sopravvivenza superano il 90% negli Stati Uniti. Tuttavia, i pazienti la cui malattia si è diffusa sono più difficili da trattare. Il melanoma pediatrico ha spesso una prognosi più favorevole rispetto alla malattia dell'adulto, nonostante presenti una profondità di Breslow, uno stadio istopatologico e un tasso di linfonodi sentinella (SLN) più elevati rispetto alla malattia

dell'adulto. Questa favorevole prognosi della giovane età si riscontra anche quando si confrontano i melanomi infantili e adolescenziali. Lam et al.³⁵ hanno recentemente confrontato il melanoma in pazienti di età inferiore a 13 anni e in quelli di età compresa tra 19 e 21 anni. Il gruppo più giovane presentava una percentuale significativamente maggiore di malattia in stadio IV e una percentuale inferiore di malattia in stadio I rispetto al gruppo degli adolescenti; tuttavia, i casi di melanoma infantile hanno dimostrato una sopravvivenza migliore rispetto alla malattia adolescenziale (hazard ratio: 5,26).

Oltre all'età, la prognosi può essere prevista anche dallo spessore del tumore, dalla presenza di ulcerazione, dall'entità del coinvolgimento linfonodale e dallo stadio del tumore³⁶. Uno studio del 2018 basato sul SEER ha rilevato che, rispetto al tasso di sopravvivenza generale a 30 anni per il melanoma pediatrico (93%), tassi di sopravvivenza inferiori erano associati al melanoma nodulare (69%), ai pazienti di sesso maschile (89%) e al melanoma delle estremità (90%)³⁷.

Il melanoma di Spitz è associato a una prognosi favorevole rispetto al melanoma convenzionale dello stesso stadio. Un recente rapporto multicentrico su 38 casi di melanoma pediatrico fatale non ha riportato casi fatali di melanoma di Spitz in bambini di età inferiore ai 13 anni quando ha interrogato 12 importanti centri accademici, suggerendo che il melanoma di Spitz infantile potrebbe essere particolarmente meno aggressivo rispetto ad altri sottotipi. Il melanoma associato a CMN, d'altra parte, si è rivelato molto aggressivo; sebbene i CMN di grandi dimensioni e giganti comportino solo il 2% di rischio di trasformazione in melanoma, il melanoma derivante da questi CMN si è rivelato fatale nel 55% dei casi. Un rischio aumentato di melanoma è associato a nevi di dimensioni giganti, nevi con lesioni satelliti multiple e pazienti con una risonanza magnetica neurologica di screening anomala.

Terapia

- Escissione chirurgica con margini adeguati basati sul diametro e sul sottotipo. (si seguono le indicazioni PDQ/NCCN/adattate al pediatrico)^{38,39}.

Il trattamento chirurgico segue principi analoghi a quelli dell'adulto, prevedendo margini di escissione ampi ed adeguati per lesioni primarie, solitamente da 1 a 2 cm in funzione dello spessore e dello stadio della tumore. L'approccio è adattato in base all'età, alla sede e alle dimensioni della lesione, privilegiando tecniche meno aggressive ma altrettanto efficaci, nei casi specifici soprattutto in considerazione della sede. Nei casi di recidiva o metastasi, è valutata la possibilità di resezioni multiple, integrate da terapie sistemiche per cercare di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita.

Per i tumori spitzoidi con coinvolgimento linfonodale, la chirurgia include anche la biopsia del linfonodo sentinella e la possibile dissezione linfonodale, seppur con cautela in ragione del comportamento biologico spesso meno aggressivo.

Il ruolo della mappatura linfatica con biopsia del linfonodo sentinella nei bambini è dibattuto⁴⁰. La SLNB è uno strumento fondamentale per la valutazione precoce del coinvolgimento linfonodale dei pazienti con melanoma, offrendo informazioni chiave per la prognosi e le decisioni terapeutiche. La frequenza di positività varia, ma è

significativa, ad esempio con tassi che raggiungono l'87,5% in alcuni studi su pazienti con melanoma spitzoide. Le indicazioni alla SLNB si basano su criteri quali profondità del tumore, presenza di ulcerazione e altri fattori prognostici, con particolari considerazioni per l'età pediatrica e la tollerabilità della procedura. In uno studio su 62 pazienti pediatrici con melanoma sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, la sopravvivenza a 5 anni del linfonodo sentinella positivo era del 78%, sebbene la sopravvivenza del linfonodo sentinella negativo fosse del 97%. Non sono stati osservati decessi nei pazienti di età inferiore a 12 anni e altri studi sul melanoma pediatrico non hanno dimostrato una differenza di sopravvivenza basata sullo stato del linfonodo sentinella. È importante notare che i pazienti pediatrici mostrano un tasso più elevato di SLN positivo rispetto agli adulti, ipotizzato a causa delle differenze nel flusso linfatico, nella risposta immunitaria alle micrometastasi e nell'aumento dello spessore del tumore rispetto agli adulti. I precedenti algoritmi di gestione avevano utilizzato un SLN positivo per sollecitare la dissezione del linfonodo complementare (CLND); tuttavia, il Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-II non ha mostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a CLND rispetto all'osservazione con ecografia nodale⁴¹. Uno studio del 2018 aggiustato per età su 917 melanomi pediatrici delle estremità non ha rilevato un vantaggio in termini di sopravvivenza tra biopsia/linfadenectomia del SLN rispetto a nessun campionamento. L'utilità della linfadenectomia completa dopo un SLNB positivo è oggetto di dibattito, con studi che suggeriscono un possibile beneficio limitato rispetto alla sorveglianza attiva. Nuovi marcatori molecolari e metodi diagnostici sono in fase di sviluppo per migliorare la selezione dei pazienti.

- Terapie adiuvanti (immunoterapia, target therapy) valutate nei casi avanzati, con protocolli pediatrici ancora in evoluzione.
- Trattamento sistemico: per malattia avanzata, uso di immunoterapia (inibitori PD-1) e terapie target in presenza di mutazioni BRAF; la decisione deve essere presa in centri pediatrici con esperienza e, quando possibile, nell'ambito di trial clinici.

Le attuali terapie adiuvanti approvate per il melanoma pediatrico includono l'interferone (IFN)-alfa-2b, l'ipilimumab e il nivolumab. Tra queste, l'IFN è la più studiata nei pazienti pediatrici, che richiedono dosi inferiori e mostrano una migliore tolleranza rispetto ai pazienti adulti. Le tossicità più comuni nei bambini sono la neutropenia e l'aumento delle transaminasi epatiche (rispettivamente il 35 e il 17% dei pazienti). L'ipilimumab, un inibitore del CTLA-4, è stato approvato nel 2017 per il melanoma non resecabile o metastatico nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Altri inibitori del checkpoint che prendono di mira il recettore PD-1, nivolumab e pembrolizumab, sono approvati per il melanoma degli adulti, ma hanno dati limitati nei pazienti pediatrici. Sono attualmente in corso studi di fase I/II per valutare l'uso di ipilimumab/nivolumab e pembrolizumab nei pazienti pediatrici.

Le terapie target, basate sull'inibizione delle mutazioni BRAF/MEK (es. Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib), rappresentano un progresso significativo nel melanoma pediatrico mutato, offrendo un'opzione terapeutica personalizzata ed efficace. Questi trattamenti aprono nuove prospettive per l'approccio farmacologico mirato, anche se la

variabilità genetica del melanoma impone ancora limiti e necessita di ulteriori ricerche. L'adozione di tali terapie è ancora in fase iniziale nelle popolazioni pediatriche, richiedendo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e la conduzione di studi clinici dedicati⁴².

Follow-up

Il follow-up e il monitoraggio dei soggetti con nevi congeniti, indipendentemente dalle loro dimensioni, sono essenziali a causa del potenziale di progressione di questi nevi. Durante il follow-up è necessario verificare quanto segue:

- **Esami cutanei regolari:** i pazienti con nevi congeniti devono sottoporsi a regolari esami cutanei condotti da un dermatologo. La frequenza di questi esami può variare in base alle dimensioni e alle caratteristiche dei nevi, ma spesso inizia nell'infanzia e continua per tutta la vita. Per i nevi congeniti di grandi dimensioni/giganti, si raccomanda solitamente un monitoraggio più frequente.
- **Cambiamenti nei nevi:** qualsiasi cambiamento nelle dimensioni, nel colore, nella forma o nella consistenza deve essere segnalato tempestivamente a un medico. Ciò include nuovi sintomi come prurito, sanguinamento o dolore associati ai nevi.
- **Fotografie:** i dermatologi devono utilizzare fotografie per documentare l'aspetto dei nevi congeniti nel tempo, con videodermatoscopia a registrazione di immagine. Questo può aiutare a monitorare i cambiamenti che potrebbero verificarsi e a individuare precocemente eventuali sviluppi preoccupanti..
- **Protezione solare:** le persone con nevi congeniti dovrebbero adottare misure di protezione solare adeguate per ridurre il rischio di danni cutanei causati dal sole. Ciò include l'uso di creme solari con un fattore di protezione solare elevato, l'uso di indumenti protettivi ed evitare un'eccessiva esposizione al sole.
- **Consulenza e informazione:** i pazienti e le loro famiglie dovrebbero ricevere consulenza e informazione sulla condizione, sull'importanza del monitoraggio e sui segni del melanoma.

È essenziale ricordare che la maggior parte dei nevi congeniti non diventa cancerosa e molte persone con questi nevi conducono una vita sana. Tuttavia, il monitoraggio regolare e la diagnosi precoce sono cruciali per gestire i potenziali rischi associati a questi nevi. Una consulenza con un dermatologo è fondamentale per sviluppare un piano di follow-up appropriato, su misura per le circostanze individuali.

CARCINOMA CUTANEO (BCC E SCC)

I tumori cutanei non melanocitari includono il carcinoma basocellulare (BCC) e il carcinoma squamocellulare (SCC). Questi tumori cutanei sono molto rari nei bambini e negli adolescenti, la loro frequenza cambia anche in base a ragioni socioeconomiche e di razza. Sulla base dei dati del Registro Nazionale dei Tumori Infanzia dal 2016 al 2020, il tasso di incidenza dei carcinomi cutanei nei bambini di età inferiore ai 20 anni era di 0,1 casi ogni milione^{43,44}. In una serie di 28 pazienti, circa la metà presentava condizioni predisponenti come la sindrome di Gorlin (nota anche come sindrome del carcinoma basocellulare nevoide o sindrome del nevo basocellulare), e la metà dei pazienti era esposta

a condizioni iatrogene come immunosoppressione prolungata o radiazioni. L'inquadramento TNM è più semplice anche se negli ultimi anni alcuni fattori di rischio come l'infiltrazione perineurale, quella angiolinfatica, il DOI cioè lo spessore di infiltrazione, la recidiva, cominciano ad essere considerati nelle strategie terapeutiche NCCN (vedi **Tabella 6**).

BCC (Basal Cell Carcinoma)

Il carcinoma basocellulare (BCC)⁴⁵, è la forma più comune di tumore cutaneo non melanoma (NMSC) nei bambini. A differenza degli adulti, dove l'esposizione cumulativa ai raggi UV è il fattore di rischio più comune, il BCC in pediatria spesso insorge secondariamente a malattie genetiche o esposizioni iatrogene. Uno studio recente ha rilevato che il 20% dei bambini che hanno sviluppato BCC aveva una storia di radioterapia o chemioterapia.

È un tumore altamente curabile e a crescita molto lenta. La natura a lenta crescita di questa neoplasia e la sua maggior prevalenza negli adulti tendono a far sottovalutare la sua presenza in pazienti giovani. Tuttavia, quando il BCC si manifesta in età pediatrica, spesso vi è un'importante componente genetica predisponente o un fattore di rischio acquisito intenso, il che impone un approccio diagnostico e terapeutico attento e differenziato rispetto ai casi adulti. Il carcinoma basocellulare si presenta solitamente come una piccola protuberanza o nodulo lucido sulla pelle, principalmente nelle aree esposte al sole, come testa, collo, braccia, mani e viso. Il carcinoma basocellulare è il tipo di tumore della pelle più comune negli adulti, ma è raro nei bambini, tranne in alcune condizioni genetiche come la sindrome del carcinoma basocellulare (Gorlin, XP) nello xeroderma pigmentoso o in pazienti immunosoppressi^{46,47}.

La sindrome del nevo basocellulare (BCNS) è la malattia genetica più comune implicata nello sviluppo del BCC. Mutazioni nei geni coinvolti nel pathway di Sonic Hedgehog (PTCH1, PTCH2 e SUFU) determinano un fenotipo di caratteristiche facciali dismorfiche, fossette palmari, anomalie mandibolari, costole bifide e BCC, che si manifestano a un'età media di esordio di 20 anni. Recenti studi hanno rivelato che il 36% dei pazienti con BCC analizzati presentava BCNS⁴⁸. La sindrome di Bazex-Dupre-Christol è una rara malattia recessiva legata all'X caratterizzata da una segnalazione disfunzionale nei follicoli piliferi e nella pelle associata a BCC multipli nelle aree esposte al sole, nonché a ipotricosi, milia facciali e alopecia. La sindrome di Rombo è anche associata allo sviluppo precoce del BCC e di solito si presenta con cambiamenti atrofici della pelle del viso e cambiamenti cianotici della pelle.

Il BCC è fortemente caratterizzato da alterazioni della via di segnalazione Hedgehog, fondamentali nella patogenesi della malattia. Mutazioni nei geni PTCH1 e SMO sono tra le più frequentemente implicate e possono essere sia somatiche, che germinali nei casi associati a sindromi genetiche. L'inattivazione di PTCH1 o l'attivazione di SMO conducono a una disfunzione del controllo proliferativo cellulare e all'insorgenza del tumore.

Recenti studi genomici hanno inoltre evidenziato la complessità dell'interazione genetica, con la partecipazione di altri fattori come le mutazioni non codificanti e l'attivazione di

ulteriori vie correlate, offrendo un quadro dinamico e complesso della formazione del BCC. Questa conoscenza apre nuove prospettive terapeutiche mirate, come l'utilizzo degli inibitori della via Hedgehog. La maggior parte delle sindromi associate al BCC, come la sindrome di Gorlin, segue una trasmissione autosomica dominante con penetranza variabile. È frequente la presenza di mosaicismo somatico nei genitori, il che può complicare la diagnosi genetica e il counseling familiare. La variabilità fenotipica può essere ampia anche all'interno della stessa famiglia, rendendo fondamentale un'attenta indagine genetica e clinica in ogni caso.

Diagnosi e stadiazione

In età pediatrica, il BCC si presenta generalmente come noduli o papule eritematose, talvolta ulcerate, localizzati soprattutto nelle aree esposte alla luce solare, come il volto, il collo o gli arti superiori. Sebbene le varianti cliniche siano simili a quelle osservate negli adulti, in pediatria occorrono maggiore attenzione e sospetto clinico data la rarità del tumore in questa fascia d'età. La presenza di basaliomi multipli o di caratteristiche cutanee associate può indirizzare verso una diagnosi precoce, soprattutto in pazienti con sindromi predisponenti. La diagnosi differenziale è particolarmente complessa in età pediatrica, a causa della vasta gamma di lesioni cutanee che possono simulare un BCC, includendo cheratosi, nevi benigni, basaliomi non maligni, e tumori rari come il dermatofibrosarcoma protuberans o il melanoma spitzoide. È cruciale evitare diagnosi errate e ritardi terapeutici mediante un'approfondita valutazione clinica, dermoscopia e istologica. Il riconoscimento tempestivo permette di indirizzare il paziente verso il percorso terapeutico più adeguato e di limitare complicazioni⁴⁹.

L'esame dermoscopico è ormai uno strumento di primo piano per la valutazione cutanea del BCC, permettendo di identificare pattern specifici come aree arboriformi, vasi glomerulari e altre caratteristiche distintive del BCC. Questo consente una valutazione clinica più accurata e la definizione preliminare del tipo e della dimensione della lesione. Tecnologie emergenti come la microscopia confocale a riflettanza (RCM) e la tomografia a coerenza ottica (OCT) sono particolarmente promettenti per la diagnosi precoce e per la caratterizzazione delle lesioni, grazie alla capacità di esaminare la struttura tissutale con risoluzione elevata e non invasiva. L'ecografia ad alta frequenza contribuisce inoltre a definire la profondità di infiltrazione⁵⁰.

Nei casi in cui sia sospettata un'estensione profonda o in presenza di sintomi correlati a sedi complesse o in sindromi predisponenti, l'uso di imaging radiologico con tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (MRI) può essere indispensabile. Questi strumenti permettono la valutazione accurata del coinvolgimento loco-regionale e facilitano la pianificazione terapeutica, soprattutto in regime di chirurgia conservativa o in presenza di lesioni recidive. Inoltre, l'imaging è cruciale per monitorare complicanze o sospette metastasi linfonodali⁵¹.

La stadiazione TNM del carcinoma basocellulare si fonda sui parametri classici di dimensione tumorale (T), interessamento linfonodale (N) e presenza di metastasi a distanza (M), da applicarsi anche ai casi pediatrici. Tuttavia, nella pratica pediatrica, tali criteri necessitano di adattamenti in relazione al diverso background biologico e alla

minore frequenza di metastasi nelle popolazioni più giovani. La dimensione delle lesioni nei bambini è spesso inferiore, ma non per questo immune da rischio locale aggressivo. Il BCC, per riassumere le sue caratteristiche di stadiazione:

- Raramente metastatizza, ma lo staging viene utilizzato per casi avanzati o recidivanti.
- **Stadio I:** Lesioni ≤ 2 cm, senza caratteristiche ad alto rischio.
- **Stadio II:** Lesioni > 2 cm o con caratteristiche ad alto rischio (per es. invasione perineurale).
- **Stadio III:** Invasione di strutture profonde (muscolo, osso).
- **Stadio IV:** Invasione di strutture scheletriche o metastasi a distanza.

La biopsia rappresenta la conferma diagnostica imprescindibile del BCC. In ambito pediatrico si predilige la tecnica meno invasiva e traumaticamente sostenibile, come la biopsia punch o, nei casi appropriati, la biopsia escissionale per lesioni di piccole dimensioni. La corretta gestione del campione, con conservazione adeguata e invio tempestivo, è essenziale per assicurare valutazioni istopatologiche affidabili⁵². L'approccio deve sempre bilanciare la necessità diagnostica e la tutela del paziente pediatrico. Diverse varianti istologiche di BCC sono state descritte, con implicazioni cliniche differenti: nodulare, superficiale, micronodulare, infiltrativo e basosquamoso sono le più frequenti. L'identificazione precisa del sottotipo è cruciale per definire il rischio di aggressività, recidiva e per orientare la terapia più adatta. Alcuni sottotipi, come il basosquamoso, presentano caratteristiche ibride tra BCC e carcinoma squamoso, con prognosi peggiore, richiedendo particolare attenzione. In casi diagnostici complessi o ambigui, l'uso di tecniche immunoistochimiche e molecolari di ultima generazione offre un valido supporto. L'uso di marcatori immunoistochimici specifici e il sequenziamento molecolare permettono di definire meglio la natura tumorale e di identificare mutazioni target per terapie personalizzate, specialmente in casi associati a mutazioni della via Hedgehog.

Terapia:

La terapia di prima linea per il BCC è rappresentata dalla chirurgia. L'escissione chirurgica con margini di sicurezza adeguati è il gold standard, garantendo elevata efficacia e ridotto tasso di recidiva. In età pediatrica, la Mohs Micrographic Surgery (MMS) va considerata come tecnica di elezione, ma allunga notevolmente i tempi operatori, va quindi fatta una attenta valutazione costo-beneficio, se applicarla o considerare un trattamento conservativo con ricostruzione differita⁵³. In sindromi multiple o forme avanzate, terapie sistemiche mirate (es. inibitori della via Hedgehog per BCC in contesti selezionati) possono essere valutate da team multidisciplinari con esperienza pediatrica. Tuttavia, per i pazienti con BCNS e un carico accumulato di lesioni dall'aspetto banale che possono rappresentare BCC, può essere inizialmente ricercato un trattamento empirico con una modalità meglio tollerata in una popolazione pediatrica, tra cui imiquimod topico, tazarotene, 5-FU, crioterapia ed elettrodissecazione tattile e la terapia fotodinamica. Queste metodiche, pur essendo meno invasive, presentano limiti soprattutto in termini di efficacia a lungo termine e indicazioni in età pediatrica⁵⁴.

Gli inibitori della via Hedgehog, in particolare vismodegib, rappresentano una svolta terapeutica nella gestione dei BCC avanzati e delle sindromi genetiche predisponenti

pediatriche. Vismodegib ha mostrato efficacia significativa nel controllo tumorale e nella riduzione delle dimensioni neoplastiche, confermando il ruolo centrale della via Hedgehog nella patogenesi. Studi recenti hanno incluso casi pediatrici, documentando sicurezza e benefici in questo gruppo⁵⁵.

L'immunoterapia, tramite checkpoint inhibitors, sta acquisendo un ruolo crescente nel trattamento del BCC avanzato. Sebbene la sua applicazione in età pediatrica sia ancora limitata, rappresenta una prospettiva interessante, soprattutto in casi refrattari o non candidabili a chirurgia o terapia target. La ricerca in questo campo è in fase attiva, con particolare attenzione agli effetti collaterali e alla risposta immunitaria nei bambini.

I principali fattori prognostici nel BCC pediatrico includono le caratteristiche tumorali quali dimensione, sottotipo istologico e status dei margini chirurgici, oltre allo stato del paziente e alla presenza di sindromi genetiche associate. Tali elementi influenzano direttamente il rischio di recidive e la progressione della malattia. La prognosi è generalmente favorevole, ma particolari sottotipi aggressivi o condizioni predisponenti possono complicare il decorso clinico. La probabilità di recidiva locale è elevata nei casi di escissione incompleta o in sottotipi invasivi, come il basosquamoso. Il follow-up precoce e costante è quindi essenziale per intercettare recidive e gestire precocemente le complicanze. Le recidive locali possono manifestarsi anche a distanza di anni dalla diagnosi iniziale, richiedendo un monitoraggio prolungato nel tempo.

SCC (Squamous Cell Carcinoma)

Secondo una revisione sistematica, la maggior parte dei casi pediatrici di SCC interessano principalmente le mucose come la cavità orale e la pelle, con una frequenza molto più bassa rispetto agli adulti. Nonostante ciò, la sua incidenza sta mostrando segnali di crescita in alcune aree definite, in particolare in relazione a fattori di rischio come l'infezione da virus HPV e le condizioni di immunosoppressione. Nei pazienti pediatrici immunocompromessi, per esempio dopo trapianti o con malattie genetiche, si osserva un incremento significativo di SCC cutanei, attribuito a una ridotta sorveglianza immunitaria che facilita l'insorgenza di queste neoplasie. Inoltre, eventi come l'esposizione cronica al sole, fattore di rischio esogeno rilevante, si associano maggiormente a SCC cutanei nelle zone fotoesposte. Tra le varianti pediatriche, lo sviluppo in sedi atipiche quali il cavo orale e la regione orale, anche se raro, è documentato e con esiti talvolta severi⁵⁶.

Analogamente al BCC, lo sviluppo del carcinoma squamocellulare, sebbene più aggressivo del carcinoma basocellulare, è altamente curabile. Il carcinoma squamocellulare può apparire come noduli o chiazze cutanee rosse e squamose e può essere riscontrato su viso, orecchie, labbra e bocca. Il carcinoma squamocellulare è raro nei bambini. Il carcinoma squamocellulare (SCC) nei bambini è associato a malattie genetiche ed esposizioni iatrogene. Le esposizioni iatrogene più comuni associate al SCC pediatrico sono l'immunosoppressione prolungata e l'uso di voriconazolo; il 30% dei pazienti pediatrici con SCC aveva una storia di esposizione a questi fattori di rischio di almeno 6 mesi.

La patogenesi molecolare del carcinoma squamoso in età pediatrica non è stata

completamente identificata, ma si ritiene che abbia aspetti genetici e virali distinti rispetto all'adulto. L'infezione da HPV, in particolare da tipi oncogeni come l'HPV-16, riveste un ruolo critico nell'induzione di SCC in questa fascia di età, specialmente nei tumori orali e genitali⁵⁷. Inoltre, le alterazioni genetiche comprendono l'amplificazione di oncogeni come MYC e l'integrazione di geni associati all'enzima telomerasi, come hTERT (3q26), che sono state riscontrate in neoplasie cervico-facciali associate a infezioni HPV, suggerendo una complessa interazione tra fattori virali e mutazioni genetiche nell'induzione della carcinogenesi. In soggetti immunodepressi congeniti o acquisiti, vi è la presenza di sindromi rare, come quella associata a mutazioni del gene GATA-2, che portano a deficit immunologici e favoriscono lo sviluppo di SCC multipli e ricorrenti. Lo xeroderma pigmentoso è un difetto di riparazione del DNA autosomico recessivo che porta a un rischio 10000 volte maggiore di sviluppare un tumore della pelle non melanoma prima dei 20 anni. È la condizione più comune associata all'età pediatrica, con uno studio recente che rivela che il 28% dei pazienti pediatrici con SCC presentava XP. Poiché la causa di morte più comune in questi pazienti sono le complicazioni del cancro della pelle, nuove terapie, come le sulfoniluree e la nicotinamide, rappresentano un'area di ricerca attiva per mitigare l'effetto delle radiazioni UV e il rischio di cancro della pelle nei pazienti con XP, sebbene lo standard di cura rimanga la protezione UV. L'epidermolisi bollosa, un disturbo ereditario della fragilità cutanea caratterizzato da vesciche indotte da traumi e successiva fibrosi, è associata a SCC precoce e aggressivo, in particolare nel sottotipo distrofico recessivo grave. Sebbene meno del 10% dei pazienti pediatrici con epidermolisi bollosa presenti SCC, studi recenti hanno rilevato che all'età di 35 anni, il rischio cumulativo di SCC nei pazienti con il sottotipo distrofico recessivo grave è del 68% e la principale causa di morte in questi pazienti sono le complicanze del cancro della pelle. Un'attenta sorveglianza, la consulenza e la diagnosi precoce sono essenziali. La ricerca sulle modalità di trattamento suggerisce che la terapia genica potrebbe essere ben tollerata ed efficace. Diversi pazienti sono stati trattati con Cetuximab, un inibitore dell'EGFR, che potrebbe avere meno effetti avversi e una migliore efficacia per i pazienti con SCC inoperabile. Sono in fase di studio anche l'immunoterapia, il calcipotriolo topico e la diacereina topica.

La diagnosi differenziale del carcinoma squamoso in età pediatrica è complessa a causa della rarità del tumore e della sovrapposizione clinica con altre entità patologiche. Spesso, lesioni benigne o infiammatorie possono mimare l'aspetto di un carcinoma, rallentando il percorso diagnostico. Nel contesto orale, per esempio, la diagnosi di SCC può essere confusa con lesioni indotte da trattamenti farmacologici come la osteonecrosi correlata a farmaci (MRONJ) o con patologie infiammatorie croniche come il lichen planus. In questi casi, la presenza di sintomi quali ulcere persistenti, dolore e perdita di continuità mucosa deve porre il sospetto clinico ed indirizzare verso un iter diagnostico approfondito. Tra i tumori pediatrici, la rarità di SCC orali rispetto ad altre neoplasie rende necessaria un'accurata valutazione istologica e immunoistochimica per escludere neoplasie neuroendocrine o altre forme maligne poco comuni della regione cervico-facciale.

Si rimanda a quanto già detto per il BCC in merito a diagnosi, trattamento e prognosi,

facendo presente che il SCC

- Presenta maggiore potenziale metastatico.
- Ha inquadramento TNM e stadiazione analoghi, con particolare attenzione a dimensione, invasione e stato linfonodale.
- Lo stadio clinico deve considerare anche il grado di differenziazione, la presenza di invasione perineurale e angiolinfatica, l'eventuale comparsa di recidive.

La chirurgia rappresenta il trattamento di scelta nel carcinoma squamoso pediatrico, con l'obiettivo di ottenere una completa escissione della massa tumorale garantendo al contempo la conservazione di funzioni e aspetto estetico.

Nei tumori cutanei e orali, l'escissione con margini ampi è fondamentale per minimizzare il rischio di recidive locali. La chirurgia può variare da resezioni limitate a procedure più estese con ricostruzioni complesse, in funzione delle dimensioni e della sede tumorale. In casi di lesioni avanzate, la chirurgia può essere associata a terapie adiuvanti per migliorare il controllo loco-regionale.

La chemioterapia e l'immunoterapia assumono un ruolo fondamentale soprattutto nei casi di malattia avanzata o inoperabile. Nel trattamento del carcinoma squamoso pediatrico, i protocolli si basano prevalentemente su quelli adulti, adattando dosaggi e regimi alla tollerabilità infantile. Recentemente, l'utilizzo di immunoterapie con inibitori del checkpoint PD-1 (Cemiplimab) sta emergendo come una valida opzione terapeutica per tumori cutanei squamosi avanzati, grazie alla particolare immunogenesi di queste neoplasie, sebbene l'esperienza in età pediatrica sia ancora limitata. La chemioterapia convenzionale, spesso in associazione a radioterapia, resta un pilastro nelle strategie multimodali, contribuendo a migliorare il controllo della malattia loco-regionale e la sopravvivenza a lungo termine.

La prognosi del carcinoma squamoso in età pediatrica varia in relazione allo stadio al momento della diagnosi, alla localizzazione tumorale, alla presenza di metastasi e all'efficacia del trattamento. Generalmente, i tumori diagnosticati in fase iniziale hanno un esito favorevole, mentre quelli avanzati o in pazienti immunodepressi mostrano una prognosi più sfavorevole e un maggiore rischio di recidiva.

Studi retrospettivi indicano che il trattamento tempestivo con chirurgia radicale, integrato con terapie adiuvanti, migliora significativamente la sopravvivenza globale anche nei casi pediatrici. Infine, la gestione multidisciplinare e il supporto psicologico contribuiscono al miglioramento della qualità di vita nel lungo termine.

ALTRI TUMORI RARI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

Tra i tumori più rari della cute e dei tessuti sottocutanei, ricordiamo in ordine di frequenza decrescente il Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP), che merita una breve trattazione perché oltre ad essere relativamente più frequente presenta caratteristiche peculiari rispetto agli altri sarcomi, i carcinomi annessiali (pilomatrix carcinoma), i rabdomiosarcomi, i tumori fibrosi solitari, le lesioni linfomatose o leucemiche primitive della cute.

DFSP: Dermatofibrosarcoma Protuberans

- Clinica: massa cutanea a crescita lenta, spesso diagnosticata tardivamente in età pediatrica.
- Trattamento: chirurgia con escissione ampia o Mohs per ottenere margini negativi; in casi inoperabili o metastatici valutare imatinib (in presenza di traslocazione COL1A1–PDGFB) e discussione multidisciplinare. Follow-up prolungato raccomandato (controlli semestrali per i primi 5 anni, poi annuali fino a 10 anni).

Sarcomi cutanei ed altre neoplasie rare

- Rabbdomiosarcoma cutaneo/sottocutaneo: approccio multimodale (chirurgia, chemioterapia e talora radioterapia) nell’ambito di protocolli pediatrici per sarcomi.
- Sarcoma di Kaposi pediatrico: gestione condizionata dall’epidemiologia locale e dallo stato immunitario; terapia antivirale e terapia oncologica a seconda del caso.
- Tumori annessiali maligni, pilomatrix carcinoma, tumori fibrosi solitari: trattamento principalmente chirurgico con approccio personalizzato.
- Linfoma o leucemia cutanea primitiva

TABELLE

Tabella 1. Frequenza per sede anatomica dei tumori cutanei pediatrici

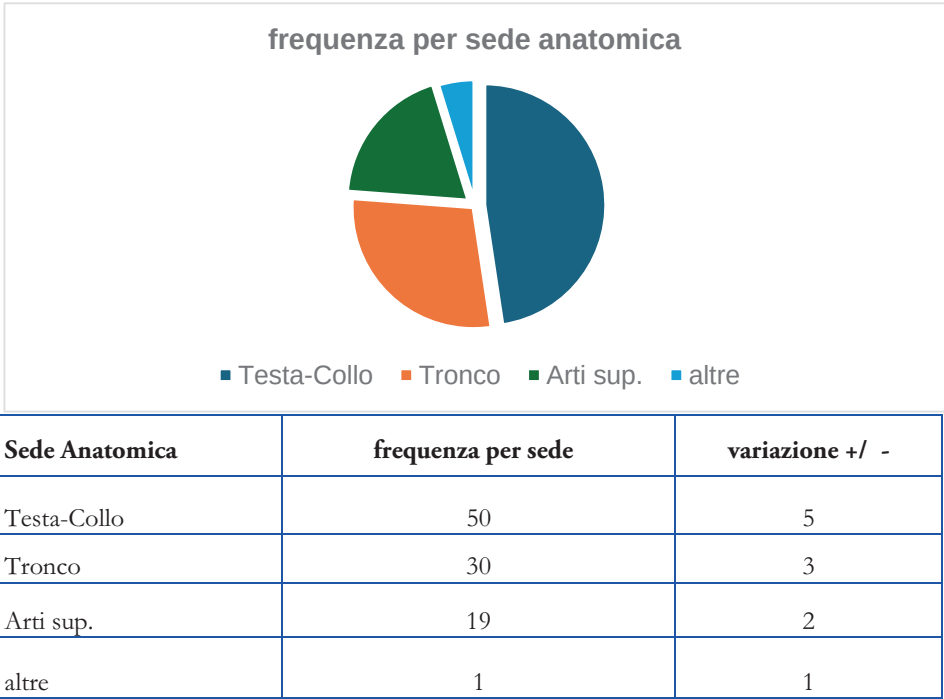


Tabella 2. Distribuzioni di frequenza delle lesioni cutanee e motivazioni che hanno giustificato la biopsia o l'exeresi in età pediatrica.

Carattere	Frequenza	Variazione
Benigno	99%	+/- 0,3
Maligno	1%	+/- 0,3
Età Media	12aa	+/- 2
Melanocitario	52%	+/- 2
Non Melanocitario	48%	+/- 2
Pilomatrixoma	21%	+/- 5
Granuloma Piogenico	15%	+/- 5
Cisti Infundibolare	10%	+/- 2
Nevo Sebaceo	10%	+/- 2
Motivazione della bioexeresi	Freq%	
Aumento volumetrico	49%	
Sintomatologia algica/inflammatoria	30%	
Incertezza diagnostica	16%	
Preoccupazione dei genitori	4%	
Difetto estetico	1%	

Tabella 3. Distribuzione di frequenza degli istotipi maligni cutanei pediatrici

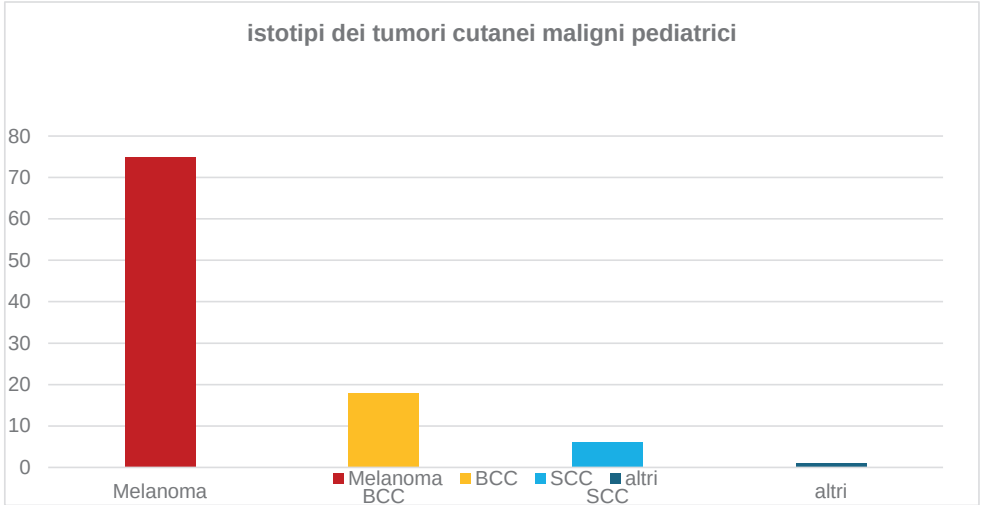


Tabella 4. La variante ABCDE per il melanoma pediatrico, a confronto con la regola ABCDE generale

A	Amelanotic	amelanotico, quindi non un nevo atipico in senso proprio
B	Bleeding/Bump	sanguinante / nodulare
C	Color uniform	di colore uniforme o rossastro infiammatorio
D	De novo	lesione comparsa dal nulla, di qualsiasi dimensione
E	Evolution	lesione evolutiva per dimensione, forma e colore
A	Assymetry	Asimmetria delle lesioni
B	Border	Irregolarità e sfumatura dei bordi
C	Color	di colore non uniforme per tono e intensità
D	Diameter	Lesioni maggiori di 5-6 mm
E	Evolution	Lesioni evolutive con enfattizzazione di superficie

Tabella 5. Stadiazione del Melanoma AJCC 8° Edizione³⁴, tabella riassuntiva (Ulcer:ulcerazione presente, slnb: micrometastasi linfonodo sentinella, macro:metastasi macroscopica linfonodale, trans:metastasi in transito o satellitosi). Per la codifica M si rimanda alla trattazione AJCC.

Stadio	T	N	M	T	Breslow	Ulcer.	N	slnb	macro	trans
0	Tis	N0	M0	Tis	in situ	-	N0			
Ia	T1a	N0	M0	T1	<1mm	-	N1	1ln		
Ib	T1b	N0	M0	T1a	<0,8	no	N1a	+	-	-
Ib	T2a	N0	M0	T1b	<0,8	sì	N1b	-	+	-
IIa	T2b	N0	M0	T1b	0,8-1mm	no/sì	N1c	-	-	+
IIa	T3a	N0	M0	T2	1-2mm	-	N2	2-3ln		
IIb	T3b	N0	M0	T2a	1-2mm	no	N2a	+	-	-
IIb	T4a	N0	M0	T2b	1-2mm	sì	N2b	-	+	-
IIc	T4b	N0	M0	T3	2-4mm	-	N2c	-	-	+
III	ogni T	ogni N	M0	T3a	2-4mm	no	N3	>3ln		
IV	ogni T	ogni N	M1	T3b	2-4mm	sì	N3a	+	-	-
				T4	>4mm	-	N3b	-	+	+
				T4a	>4mm	no	N3c	+	+	+
				T4b	>4mm	sì				

Tabella 6. Inquadramento TNM generale per i carcinomi cutanei non melanocitari

Categoria	Descrizione	Parametri specifici	Note
T	Dimensione e invasione	- T1: ≤ 2 cm senza invasione profonda - T2: > 2 cm o invasione limitata - T3: invasione ossea o perineurale significativa - T4: invasione di strutture profonde (muscolo, osso)	Importanti per rischio recidiva locale e metastasi
N	Coinvolgimento linfonodale	- N0: assenza di linfonodi coinvolti - N1: linfonodi singoli o multipli - N2-N3: coinvolgimento nodale esteso	Associato a peggior prognosi e necessità di trattamento multimodale
M	Metastasi a distanza	M0: assenza M1: presenza	Importante per stadiazione avanzata e scelta terapeutica
Fattori di rischio	Parametri aggiuntivi integrati	Profondità, localizzazione, differenziazione istologica, stato immunitario, presenti in linee guida NCCN e EDF	Utilizzati per una migliore stratificazione prognostica

Tabella 7. Un elenco sommario dei più citati studi di revisione sistematica degli ultimi 10 anni sul melanoma

Autori	Titolo	Rivista/Anno	Note principali
Lanna C, et al.	Melanocytic lesion in children and adolescents: an Italian dermoscopic study	Scientific Reports, 2020	Studio italiano su nevi melanocitari pediatrici e pattern dermoscopic.
Indini A, et al.	Incidence and prognosis of cutaneous melanoma in Europe: population-based analysis	European Journal of Cancer, 2024	Analisi europea incidenza e prognosi, utile per confronto epidemiologico.
Pediatric patients with cutaneous melanoma	A European study	Pediatric Blood & Cancer, 2018	Studio multicentrico europeo su incidenza, stadi e outcome.
Pampena R, et al.	Melanoma in children: systematic review and individual-patient meta-analysis	JEADV, 2023	Revisione + meta-analisi, con dati su sottotipi e prognosi.
Sargen MR, et al.	Evaluation and Surgical Management of Pediatric Cutaneous Melanoma and Atypical Spitz	Journal of Clinical Oncology, 2024/25	Linee guida COG su chirurgia, margini, SLNB.
Vyas C, et al.	Immune checkpoint inhibitors in pediatric patients with melanoma: systematic review	2024	Revisione casi pubblicati su anti-PD-1, anti-CTLA-4 nei bambini.
PDQ® NCI	Childhood Melanoma Treatment	National Cancer Institute, 2025	Panoramica aggiornata su diagnosi e terapia.
Jaing TH, et al.	Immune Checkpoint Inhibitors for Pediatric Cancers	Pharmaceutics, 2024	Revisione sugli ICI in oncologia pediatrica, con focus sul melanoma.
Saiyed FK, et al.	Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis	Pediatr Health Med Ther, 2017	Revisione storica, utile come base comparativa.

Bibliografia

1. Iknur K., Glen T., Demirci G. et al. (2015). The epidemiology of non-melanocytic benign and malignant skin tumors in pediatric patients attending to the dermatology department. Elmer Press Inc.
2. Henning Hamm P. H. (2011). Skin tumors in childhood. Deutscher rzte-Verlag.
3. Parray M. (2025). Histopathological evaluation of the spectrum of non-neoplastic skin lesions at a tertiary referral center. *Journal of Contemporary Clinical Practice*.
4. Lucas A., Betlloch I., Planelles M. et al. (2007). Non-Melanocytic Benign Skin Tumors in Children. *Am J Clin Dermatol*, 8, 365-369.
5. Tukenmez Demirci G., Atis G., Kivanc Altunay I. et al. (2015). The Epidemiology of Non-Melanocytic Benign and Malignant Skin Tumors in Pediatric Patients Attending to the Dermatology Department. *J Clin Med Res*, 7(10), 770-4.
6. Kovich O., Hale E. K. (2005). Nevus sebaceus. *Dermatology Online Journal*, 11(4).
7. Caprio F. (2018). Nevo epidermico verrucoso infiammatorio lineare. *Eur. J. Pediatr. Dermatol*, 28(2), 117.
8. Borad A., Deianni E., Peña K. et al. (2023). Pediatric Melanoma: Geographic Trends in Incidence, Stage, and Mortality in the United States. *J Surg Res*, 290, 215-220.
9. Clinical Guidelines for Pediatric Melanoma evidence-based multidisciplinary guidance for diagnosis and surgical management of pediatric cutaneous melanoma (NCI / specialist group summary, Oct 4, 2024).
10. NCCN Guidelines®: Melanoma: Cutaneous. Version updates and NCCN Guidelines Insights (2024).
11. Moustafa D., Neale H., Hawryluk E. B. (2020). Trends in pediatric skin cancer. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(4), 516-523.
12. Campbell L. B., Kreicher K. L., Gittleman H. R. et al. (2015). Melanoma Incidence in Children and Adolescents: Decreasing Trends in the United States. *J Pediatr*, 166(6), 1505-13.
13. Danysh H. E., Navai S. A., Scheurer M. E. et al. (2019). Malignant melanoma incidence among children and adolescents in Texas and SEER 13, 1995-2013. *Pediatr Blood Cancer*, 66(6), e27648.
14. Lin J., Lin Z., Chen Y. et al. (2025). Differences of clinical features, prognosis and genetic mutations in Chinese patients with malignant melanoma and additional primary tumours. *Ann Med*, 57(1), 2493769.
15. Goldstein A. M., Qin R., Chu E. Y. et al. (2023). Association of germline variants in telomere maintenance genes (POT1, TERF2IP, ACD, and TERT) with spitzoid morphology in familial melanoma: A multi-center case series. *JAAD Int*, 11, 43-51.
16. Middlebrooks C. D., Stacey M. L., Li Q. et al. (2019). Analysis of the CDKN2A Gene in FAMMM Syndrome Families Reveals Early Age of Onset for Additional Syndromic Cancers. *Cancer Res*, 79(11), 2992-3000.
17. Gironi L. C., Zottarelli F., Esposto E. et al. (2025). Dermatologic surveillance in healthy carriers of CDKN2A and p.E318K MITF germline variants from melanoma-prone families: a 14 years hospital-based experience. *Melanoma Res*.

18. Toussi A., Mans N., Welborn J. et al. (2020). Germline mutations predisposing to melanoma. *J Cutan Pathol*, 47(7), 606-616.
19. Pellegrini C., Botta F., Massi D. et al. (2019). MCIR variants in childhood and adolescent melanoma: a retrospective pooled analysis of a multicentre cohort. *Lancet Child Adolesc Health*, 3(5), 332-342.
20. Dimonitsas E., Liakea A., Sakellariou S. et al. (2018). An update on molecular alterations in melanocytic tumors with emphasis on Spitzoid lesions. *Ann Transl Med*, 6(12), 249.
21. Fullen D. R., Poynter J. N., Lowe L. et al. (2006). BRAF and NRAS mutations in spitzoid melanocytic lesions. *Mod Pathol*, 19(10), 1324-32.
22. Kervarrec T., Pissaloux D., Tirode F. et al. (2022). Morphologic features in a series of 352 Spitz melanocytic proliferations help predict their oncogenic drivers. *Virchows Arch*, 480(2), 369-382.
23. Banky J. P., Kelly J. W., English D. R. et al. (2005). Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol*, 141(8), 998-1006.
24. Carrera C., Scope A., Dusza S. W. et al. (2018). Clinical and dermoscopic characterization of pediatric and adolescent melanomas: Multicenter study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol*, 78(2), 278-288.
25. Bartenstein D. W., Fisher J. M., Stamoulis C. et al. (2019). Clinical features and outcomes of spitzoid proliferations in children and adolescents. *Br J Dermatol*, 181(2), 366-372.
26. Lu C., Zhang J., Nagahawatte P. et al. (2015). The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Invest Dermatol*, 135(3), 816-823.
27. LeBoit P. E. (2025). Spitz melanoma. *Clin Dermatol*, 43(3), 348-355.
28. Wilmott J. S., Tawbi H., Engh J. A. et al. (2023). Clinical Features Associated with Outcomes and Biomarker Analysis of Dabrafenib plus Trametinib Treatment in Patients with BRAF-Mutant Melanoma Brain Metastases. *Clin Cancer Res*, 29(3), 521-531.
29. Maher N. G., Scolyer R. A., Colebatch A. J. (2023). Biology and genetics of acquired and congenital melanocytic naevi. *Pathology*, 55(2), 169-177.
30. Ryan A. L., Burns C., Gupta A. K. et al. (2021). Malignant Melanoma in Children and Adolescents Treated in Pediatric Oncology Centers: An Australian and New Zealand Children's Oncology Group (ANZCHOG) Study. *Front Oncol*, 11, 660172.
31. Moscarella E., Zalaudek I., Cerroni L. et al. (2012). Excised melanocytic lesions in children and adolescents - a 10-year survey. *The British journal of dermatology*, 167(2), 368-373.
32. Lallas A., Kyrgidis A., Ferrara G. et al. (2014). Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol*, 15(4), e178-83.
33. Mazza M., Cavallin F., Galasso E. et al. (2024). Sentinel Lymph Node Biopsy in Atypical Spitz Tumor: A Systematic Review. *J Clin Med*, 13(11), 3232.
34. Amin M. B., Greene F. L., Edge S. B. et al. (2017). The Eighth Edition AJCC

- Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 67(2), 93-99.
35. Lam M., Zhu J. W., Hu A. et al. (2022). Racial Differences in the Prognosis and Survival of Cutaneous Melanoma From 1990 to 2020 in North America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cutan Med Surg*, 26(2), 181-188.
36. Wang Y., Xu H., Ge L. et al. (2025). Melanoma in older adolescents and young adult patients: A population-based analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program database from 2000 to 2019. *Clin Dermatol*, 43(1), 36-47.
37. Parikh P. P., Tashiro J., Rubio G. A. et al. (2018). Incidence and outcomes of pediatric extremity melanoma: A propensity score matched SEER study. *J Pediatr Surg*, 53(9), 1753-1760.
38. Basta A. V., Fritz C. D., Chiang Y. J. et al. (2025). The Impact of Surgical Margin in Wide Local Excision of Pediatric Melanoma - An Argument for a More Conservative Approach. *J Pediatr Surg*, 60(1), 161897.
39. Nijran A., Tong K. S., Virdee P. K. et al. (2025). Evaluation of Paediatric Melanoma Management in a UK Major Tertiary Centre: A Twenty-Year Review. *Cureus*, 17(8), e89649.
40. Xia Q., Ma Q., Zhu J. et al. (2024). Prognostic factors in postoperative patients with cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cancer Res*, 14(5), 1947-1956.
41. Bredbeck B. C., Mubarak E., Zubieta D. G. et al. (2020). Management of the positive sentinel lymph node in the post-MSLT-II era. *J Surg Oncol*, 122(8), 1778-1784.
42. McMullan P., Grant-Kels J. M. (2025). Childhood and adolescent melanoma: An update. *Clin Dermatol*, 43(1), 16-23.
43. Khosravi H., Schmidt B., Huang J. T. (2015). Characteristics and outcomes of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in children and young adults. *J Am Acad Dermatol*, 73(5), 785-90.
44. Shukla A., Zeidan R. K., Saddik B. (2024). Pediatric and adolescent cancer disparities in the Middle East and North Africa (MENA) region: incidence, mortality, and survival across socioeconomic strata. *BMC Public Health*, 24(1), 3602.
45. Niculet E., Craescu M., Rebegea L. et al. (2022). Basal cell carcinoma: Comprehensive clinical and histopathological aspects, novel imaging tools and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med*, 23(1), 60.
46. Lo Muzio L. (2008). Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*, 3, 32.
47. Neale H., Breneiser J. A., Hawryluk E. B. (2021). Pediatric basal cell carcinoma burden and management preferences in Gorlin syndrome: A survey study. *JAAD Int*, 5, 49-51.
48. Bale A. E. (2002). Hedgehog signaling and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 3, 47-65.
49. Wang D. M., Vestita M., Murad F. G. et al. (2025). Mohs Surgery vs Wide Local

- Excision in Primary High-Stage Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*, 161(5), 508-514.
50. Omiye J. A., Rao B. K., Razi S. et al. (2025). Automated Detection of Benign and Malignant Skin Lesions from Reflectance Confocal Microscopy Images Using Deep Learning. *JID Innov*, 5(6), 100404.
 51. Ran Zhu T., Islam Z., Chahine A. et al. (2025). Medical and Surgical Management of Multifocal Superficial Basal Cell Carcinoma. *J Drugs Dermatol*, 24(5), 483-488.
 52. Jerant A. F., Johnson J. T., Sheridan C. D. et al. (2000). Early detection and treatment of skin cancer. *Am Fam Physician*, 62(2), 357-68, 375-6, 381-2.
 53. Bath-Hextall F. J., Perkins W., Bong J. et al. (2007). Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*, (1), CD003412.
 54. Altun E., Schwartzman G., Cartron A. M. et al. (2021). Beyond Mohs surgery and excisions: A focused review of treatment options for subtypes of basal cell carcinoma. *Dermatol Ther*, 34(1), e14476.
 55. Fernández-Galván A., Rodríguez-Jiménez P., González-Sixto B. et al. (2024). Topical and Intralesional Immunotherapy for the Management of Basal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*, 16(11), 2135.
 56. Ishitsuka Y., Hanaoka Y., Tanemura A. et al. (2021). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Age of Immunotherapy. *Cancers (Basel)*, 13(5), 1148.

CAPITOLO 19

Tumori rari dell'osso

Tumori rari dell'osso (<i>Valentino Valentini, Valentina Terenzi</i>)	373
Tumori Benigni di Origine Mesenchimale	373
Tumori Maligni di Origine Mesenchimale	378
Lesioni Benigne di Natura Fibro-Ossea:	383
Bibliografia	389

TUMORI RARI DELL'OSSO

Valentino Valentini¹, Valentina Terenzi²

¹ U.O.C. Chirurgia Maxillo-Facciale, Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma

² U.O.S.D. Chirurgia Maxillo-Facciale, Policlinico Tor Vergata, Roma

TUMORI BENIGNI DI ORIGINE MESENCHIMALE

Il granuloma a cellule giganti costituisce circa il 7% dei tumori benigni dei mascellari (manifestandosi principalmente a livello mandibolare), comprendendo lesioni asintomatiche (dimensione media 3.9 cm) ed altre (20-30% dei casi) di maggiori dimensioni (dimensione media 5.3 cm) di natura più aggressiva. Queste ultime solitamente sono osservabili in soggetti più giovani, e caratterizzate da dolore, erosione degli apici radicolari e maggior incidenza di recidiva locale. In più del 95% dei casi è presente una mutazione del gene *H3F3A*; si può inoltre osservare un'associazione ad un gruppo di quadri sindromici (nel 94% dei casi ad insorgenza prima dei 20 anni) identificabili con il termine RASopathies in cui è colpita la via di segnalazione cellulare nota come RAS/MAPK, essenziale per lo sviluppo (es. S. di Noonan, NF1, S. cardiofaciocardica, S. di Costello, S. di Legius): in questo caso si tratta di lesioni particolarmente aggressive. Dal punto di vista istopatologico sono costituite da cellule giganti multinucleate (MGC) simili agli osteoclasti.

Si presentano come lesioni friabili, non capsulate e facilmente sanguinanti (**Figura 1**); dal punto di vista radiologico possono essere uni o multiloculari, a margini netti, con erosione della corticale ossea in più del 50% dei casi.

Figura 1. Immagine intraorale di granuloma a cellule giganti del mascellare superiore.



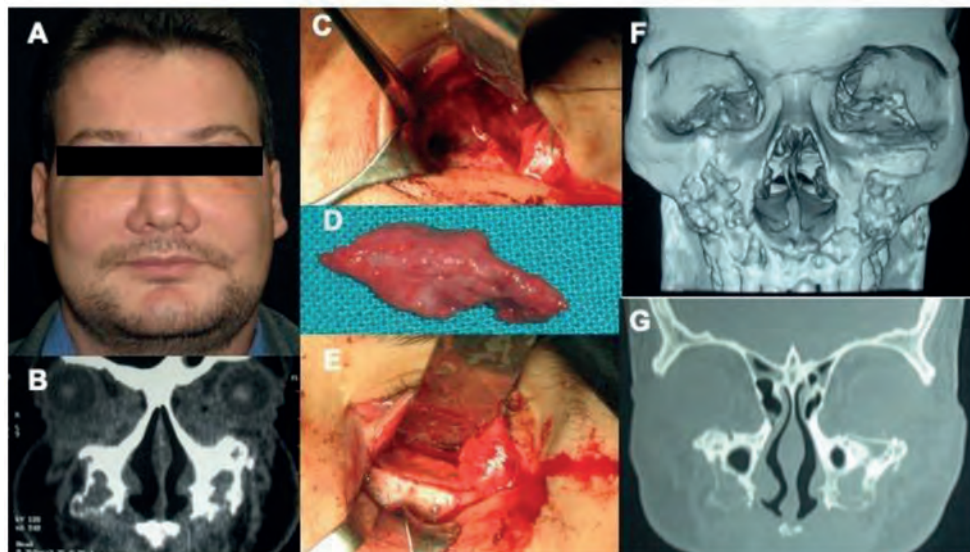
Figura 2. F, 17 aa, c/o altra sede asportazione neoformazione (A) con diagnosi di CGGL. Residuava tessuto patologico (C) con deformità mandibolare (B,D) per cui veniva effettuata emimandibulectomia da 4.4. a ramo mandibolare e contestuale ricostruzione con lembo osteomuscolare di cresta iliaca (E-G).



Nella maggior parte dei casi il trattamento è rappresentato dal curettage, mentre nelle lesioni più aggressive è indicata la resezione radicale (**Figura 2**), essendo riportata una percentuale di recidiva variabile tra il 13 ed il 49%. Sono anche descritti trattamenti medici conservativi, quali l'utilizzo di corticosteroidi, calcitonina, IFN-alfa e Denosumab (inibitore del Rank-ligand).

Il cherubismo è una patologia ossea ad esordio infantile caratterizzata da lesioni fibro-ossee proliferative limitate alla mandibola e al mascellare superiore; può essere ereditato con modalità autosomica dominante (più comunemente) o recessiva (raramente). Il fenotipo varia dall'assenza di manifestazioni cliniche a grave lisi ossea mandibolare e mascellare con complicazioni dentali, orbitali/oftalmologiche, respiratorie, della fonazione e deglutitorie. Gli elementi dentari possono essere dislocati, non erotti, ipoplasici o assenti, oppure apparire fluttuanti in aree similcistiche; sono stati segnalati anche malocclusione, perdita prematura dei denti decidui e riassorbimento radicolare. Le manifestazioni respiratorie possono includere apnea notturna ostruttiva e ostruzione delle vie aeree superiori. Possono verificarsi manifestazioni orbitali per interessamento del pavimento orbitario (**Figura 3**).

Figura 3. M, 24 aa, affetto da cherubismo con interessamento del pavimento orbitario sin (A,B) per cui mediante accesso sottoplaberale veniva effettuata asportazione della lesione osteolitica (C,D) e contestuale ricostruzione con lamina di osso sintetico (E-G).



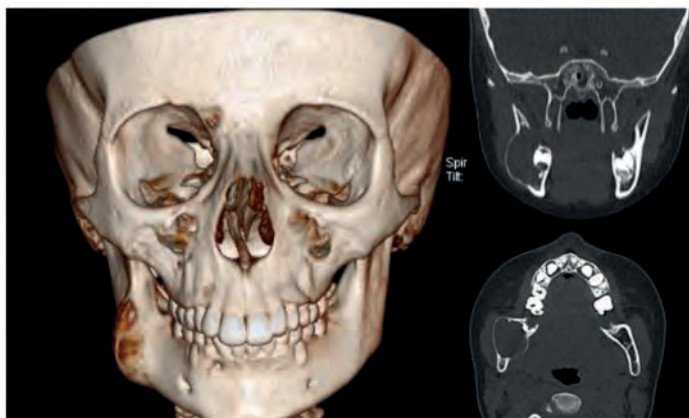
La regressione delle lesioni avviene man mano che si “riempiono” di tessuto osseo e si rimodellano durante la seconda e la terza decade di vita. Entro i 30 anni le anomalie facciali associate al cherubismo sono solitamente meno evidenti rispetto all'infanzia. Radiograficamente si evidenziano lesioni osteolitiche bilaterali e simmetriche, che a livello mandibolare interessano principalmente gli angoli ed i rami, con un tipico rimodellamento espansivo delle ossa interessate, un assottigliamento della corticale e aree radiolucenti multiloculari con un pattern trabecolare grossolano.

I protocolli di trattamento per le complicanze del cherubismo non sono ben definiti e si stanno evolvendo grazie ai recenti progressi nella comprensione della natura autoinfiammatoria di questa patologia ossea. Dato che il cherubismo è considerato una condizione autolimitante che migliora nel tempo, il trattamento deve essere personalizzato in base alla presentazione del paziente e all'evoluzione della malattia. A seconda della gravità, potrebbe essere necessario un intervento chirurgico per problemi funzionali ed estetici. Diversi trattamenti farmacologici sono stati proposti e somministrati a pazienti affetti da cherubismo, principalmente per il trattamento di forme gravi, tra cui calcitonina, farmaci anti-TNF- α , anti-calcineurina (tacrolimus), inibitore della tirosin-chinasi (imatinib) e denosumab.

Il *fibroma desmoplastico* interessa principalmente la mandibola (86% dei casi), l'età media di insorgenza è 16 anni, senza predilezione di sesso. Nel 72% dei casi è asintomatico, in caso contrario possono osservarsi deformità, dolore, spostamento degli elementi dentari, rapido accrescimento. Radiologicamente appare come un'area osteolitica multiloculare (75%) o uniloculare (25%) (**Figura 4**). Si tratta di lesioni non capsulate di aspetto biancastro; la diagnosi istologica è di esclusione. Il trattamento è chirurgico, e consiste

nell'asportazione in margini sani per ridurre il rischio di recidiva (50-70% dopo enucleazione o currettagge).

Figura 4. Immagini TC di fibroma desmoplastico mandibolare, variante uniloculare.



Il *miofibroma* è una lesione benigna che solitamente coinvolge i tessuti molli; meno frequentemente, è presente in forma intraossea, principalmente a carico della mandibola, come lesione preferenzialmente uniloculare, ben definita. Insorge principalmente nelle due prime decadi di vita, e si può presentare con lesioni multiple nell'ambito della miofibromatosi (con o senza interessamento viscerale). In circa un terzo dei casi va incontro a regressione spontanea, ma nel caso delle forme intraossee il trattamento è chirurgico (asportazione conservativa).

I *mixomi* della testa e del collo possono derivare dai tessuti molli o dallo scheletro facciale; questi ultimi interessano più comunemente la mandibola, e sono di origine odontogena (mixomi odontogenici). Si presentano in pazienti di età compresa tra 1 e 73 anni, ma predominano nella seconda-quarta decade (75%) e si verificano solo occasionalmente (7,3%) in pazienti di età inferiore a 10 anni. I mixomi che si presentano in pazienti di età inferiore a 24 mesi si osservano quasi esclusivamente nel complesso sinonasale e/o nel mascellare superiore. Nei tumori sinusali (SNM), generalmente considerati tumori non odontogeni, l'età media alla presentazione è di 15,2 mesi, senza significativa predilezione di sesso. Sono lesioni a crescita lenta, espansive, con un comportamento potenzialmente aggressivo e la capacità di erosione ossea. Il protocollo di trattamento standard per gli SNM prevede generalmente l'escissione chirurgica del tumore.

L'*osteochondroma* è un amartoma che si presenta sotto forma di escrescenza ossea ricoperta di cartilagine ad origine principalmente nello scheletro assiale in aree di ossificazione encondrale, raramente nello scheletro facciale (ossificazione membranosa). In questi casi compaiono nel condilo mandibolare, ed occasionalmente anche nel processo coronoideo. Le lesioni esofitiche tendono a svilupparsi principalmente dalla testa del condilo, mentre le lesioni globulari la deformano completamente. La teoria eziopatogenetica più comunemente accettata è che le cellule pluripotenti all'interno del periostio subiscano cambiamenti metaplastici e ossificazione encondrale. L'osteochondroma può manifestarsi

a qualsiasi età, più comunemente intorno ai 20 anni. Rispetto agli osteocondromi delle ossa lunghe, quelli dello scheletro facciale si sviluppano in età più avanzata, con una media compresa tra i 20 e i 40 anni. I maschi sono colpiti in un rapporto di 2 a 1. Radiograficamente solitamente si apprezza un condilo slargato o l'aspetto a "bandiera sminuzzata" con una massa che si origina dalla sua faccia laterale. L'escissione è solitamente curativa. In letteratura sono presenti solo due studi sulla trasformazione maligna degli osteocondromi craniofacciali.

L'*osteoma* è una proliferazione benigna, a crescita lenta, di osso compatto o spugnoso tipicamente ad origine dal distretto craniofacciale, ed in particolare a livello dei seni paranasali. Se ne distinguono tre tipi: centrale (a derivazione dall'endostio), periferico (ad origine da periostio) ed extrascheletrico (in particolare dai muscoli). La sindrome di Gardener deve essere indagata come diagnosi di base in presenza di osteomi multipli o di osteoma nei bambini: si tratta di una condizione autosomica dominante che porta a osteomi, fibromatosi e poliposi dell'intestino crasso (con marcata propensione alla trasformazione maligna). L'osteoma dei mascellari è raro, con un'incidenza compresa tra lo 0,01 e lo 0,04%. Non vi è alcuna predilezione di età o sesso. Istologicamente si distinguono in compatti, noti anche come osteomi "avorio", che presentano un osso lamellare maturo e denso con scarso tessuto midollare fibroso, e spugnosi, con presenza di osso trabecolare con midollo fibroadiposo interposto. Sono spesso riscontrati occasionalmente, essendo nella maggior parte dei casi asintomatico, ed alla TC appaiono come masse ben circoscritte, eventualmente peduncolate. Il trattamento è chirurgico in caso di lesioni sintomatiche o deficit estetico.

L'*osteoblastoma* è una rara neoplasia benigna che si riscontra principalmente nella colonna vertebrale, ma può insorgere anche nelle ossa mascellari, più comunemente nella mandibola; colpisce più comunemente il sesso maschile (ratio 6:4), con un picco di insorgenza intorno ai 20 anni (range: 5-60). Si distingue in una forma benigna ed in una aggressiva, tipica dei soggetti in età pediatrica e dei giovani adulti, caratterizzata da alti tassi di recidiva e talvolta difficilmente distinguibile dall'osteosarcoma di basso grado. È caratterizzato da una proliferazione di grandi osteoblasti epitelioidi e osteoidi, circondati da uno stroma connettivo fibroso altamente vascolarizzato; l'osteosarcoma è distinguibile per il suo aumentato pleomorfismo, l'elevata attività mitotica e la presenza di cellule giganti. Spesso in letteratura è descritto con i termini di "osteoma osteoide", "fibroma ossificante giovanile" (che verrà trattato in seguito) e "osteoblastoma aggressivo". L'osteoma osteoide è istologicamente indistinguibile dall'osteoblastoma, ma presenta il dolore come caratteristica più evidente. Alcuni ritengono che rappresenti una patologia completamente diversa, mentre altri che sia una fase precoce dell'osteoblastoma in via di sviluppo. Il fibroma ossificante giovanile e l'osteoblastoma aggressivo descrivono entrambi lo stesso sottotipo di osteoblastoma. In questi casi, verosimilmente per il grado maggiore di attività osteoblastica nei bambini e nei giovani adulti, si osserva un rapido accrescimento e possono raggiungere dimensioni > 4 cm. Radiologicamente si osservano aree di radiotrasparenza e radiopacità a seconda del grado di calcificazione; gli osteomi osteoidi classicamente presentano un bordo sclerotico non riconoscibile negli osteoblastomi di maggiori dimensioni. Sebbene nelle lesioni di piccole dimensioni, a

lenta crescita, possa essere indicato un curettage locale, nelle lesioni più aggressive è bene effettuare una resezione in margini sani per scongiurare il rischio di recidiva locale (20% dei casi) o di trasformazione maligna. In ogni caso, per questi pazienti è indicato un prolungato follow-up.

TUMORI MALIGNI DI ORIGINE MESENCHIMALE

L'*osteosarcoma* (OS) è il tumore osseo maligno primitivo più comune negli adolescenti e nei giovani adulti e colpisce principalmente le ossa lunghe degli arti. Al contrario, solo il 4%-8% degli OS si sviluppa nel distretto testa-collo, più frequentemente nei pazienti di età superiore ai 60 anni. Pertanto, gli osteosarcomi craniofacciali (CFOS) sono davvero rari nei pazienti pediatrici, rappresentando circa un terzo di tutti i sarcomi ed il 12% dei tumori maligni. L'incidenza di malattia metastatica alla diagnosi è inferiore rispetto quella riscontrata negli osteosarcomi degli arti (2%-3% vs. 15%-20%), così come quella di diffusione metastatica (7%-18% vs. 30%-40%). D'altra parte, il rischio di recidiva locale è maggiore (17%-70% vs. 5%-7%). Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori di alto grado, e mandibola e mascellare superiore sono le sedi più colpite. Gli osteosarcomi mandibolari presentano una prognosi migliore, verosimilmente perché è più agevole ottenere una resezione R0 rispetto alle altre sedi, e l'incidenza di diffusione metastatica è inferiore. Clinicamente si presentano principalmente come masse asintomatiche di dimensioni e velocità di crescita variabili. A seconda delle strutture anatomiche coinvolte, si possono osservare epistassi, sintomatologia sinusitica, proptosi, deficit visivo, otalgia e disturbi sensoriali e/o motori. Inoltre, gli osteosarcomi delle ossa mascellari si presentano spesso con marcata espansione corticale, mobilità dentale con allargamento simmetrico dello spazio del legamento parodontale e riassorbimento radicolare (**Figura 5**).

Gli osteosarcomi ad insorgenza nel distretto craniofacciale presentano caratteristiche anatomo-patologiche e cliniche peculiari rispetto a quelli a livello degli arti. E' caratteristica la presenza di cellule atipiche e pleomorfe, con nuclei voluminosi e ipercromatici, che producono matrice osteoide. In particolare, distinguiamo le varianti:

- **Osteoblastica:** la più comune, caratterizzata dalla produzione di abbondante matrice osteoide;
- **Fibroblastica:** predomina la componente a cellule fusate, con scarsa o assente produzione di matrice osteoide;
- **Condrolastica:** presenta aree di tessuto cartilagineo con atipie, simili a quelle che si riscontrano nel condrosarcoma, associate a cellule fusate e produzione di matrice osteoide.

Alla TC appaiono tipicamente come masse solide, a margini irregolari, con tipica reazione periostale (triangolo di Codman, ovvero sollevamento del perisostio di forma triangolare), con presenza di calcificazioni ed erosione ossea (**Figura 6**).

Figura 5. M, 17 aa, affetto da osteosarcoma condroblastico della premaxilla (A-C) per cui dopo chemioterapia neoadiuvante veniva effettuata maxillectomia e contestuale ricostruzione con lembo osteocutaneo di fibula (E) e successiva riabilitazione implantoprotesica (F,G). (Tratto da: Cassoni A, Brauner E, Valentini V. Head and Neck Osteosarcoma-The Ongoing Challenge about Reconstruction and Dental Rehabilitation. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 18;12(7):1948. doi: 10.3390/cancers12071948. PMID: 32708374; PMCID: PMC7409227.)

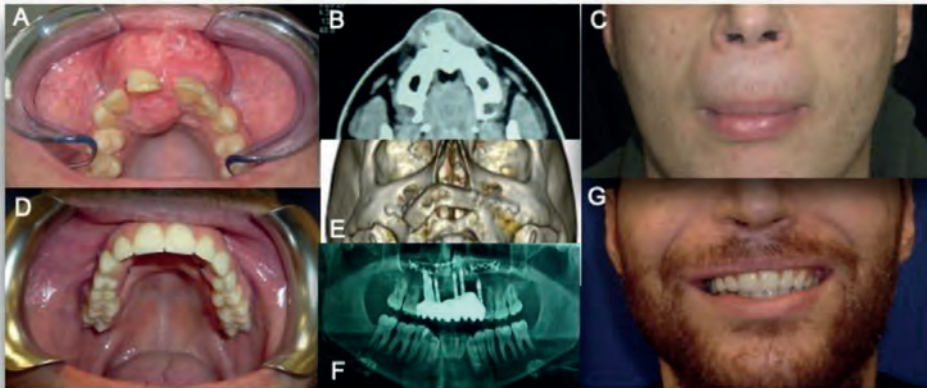


Figura 6. F, 18 aa, affetta da osteosarcoma mandibolare (A-C), sottoposta a resezione da 3.5 ad angolo destro (D) e ricostruzione con lembo osteocutaneo di fibula (E).



La diagnosi e la gestione di questi pazienti richiedono un'attenta valutazione multidisciplinare presso centri specializzati. Ottenere una resezione in margini sani è fondamentale dal punto di vista prognostico, ma talvolta nel distretto testa-collo non è possibile, e ciò spiega perché la recidiva locale sia la causa principale di fallimento del trattamento. Nei casi in cui non sia ottenibile la radicalità chirurgica, dovrebbe essere presa in considerazione la chemioterapia neoadiuvante. La radioterapia adiuvante in caso di intervento chirurgico con margini R1 può migliorare il controllo locale della malattia e ridurre il rischio di recidiva. Quando possibile, dovrebbe essere presa in considerazione l'adroterapia per ridurre l'irradiazione dei tessuti sani circostanti, minimizzando così la morbidità e la tossicità correlata al trattamento. La sopravvivenza a 5 anni varia dal 50% dei siti "sfavorevoli" (mascellare superiore, base cranica) al 100% nei siti "favorevoli"

(mandibola) per i pazienti con siti tumorali primari favorevoli e sfavorevoli; dell'86% e del 25% per i pazienti con tumori G3 e G4, rispettivamente; e del 75% e del 57% per i pazienti con istologia sfavorevole e favorevole, rispettivamente. Dal punto di vista chirurgico le principali problematiche nel paziente pediatrico sono 2:

- Avere la certezza di ottenere una resezione in margini sani (almeno 1-1,5 cm) che è praticamente non valutabile microscopicamente in sede intraoperatoria;
- Scegliere il tipo di ricostruzione più idoneo al fine di non interferire con la crescita (sia a livello del sito donatore che del ricevente).

Nel primo caso, soprattutto in caso di neoplasie mandibolari, una soluzione potrebbe essere quella di procrastinare ad un secondo tempo chirurgico, dopo l'esame istologico definitivo, il tempo ricostruttivo, eventualmente posizionando una placca da ricostruttiva come mantenimento ove possibile. Ovviamente tale procedura può essere utilizzata in caso di neoplasie di basso grado, ma negli altri casi l'allungamento dei tempi provocherebbe un ritardo nel trattamento adiuvante che andrebbe ad inficiare sulla prognosi.

Per ciò che riguarda la ricostruzione nel paziente pediatrico, nel caso del mascellare superiore andrebbe se possibile procrastinata al termine della crescita, applicando dispositivi ortodontici per prevenire asimmetrie importanti. Questo perché il lembo di cresta iliaca rappresenta la migliore opzione in questi casi, ma il suo prelievo comporterebbe importanti reliquati per ciò che riguarda la deambulazione. Nel caso della mandibola, la fibula rappresenta la migliore opzione ricostruttiva in pazienti di età superiore ai 5 anni, nei casi che richiedono radioterapia adiuvante o quando sia necessario ricostruire anche i tessuti molli. Nei pazienti al di sotto dei 5 anni, gli innesti costali sono la scelta migliore (da valutare comunque l'eventuale trattamento radioterapico adiuvante). Le placche da ricostruttiva devono essere riservate a casi molto selezionati con prognosi sfavorevole, quando altri tipi di ricostruzione sono fortemente controindicati o per la ricostruzione temporanea nei bambini più piccoli.

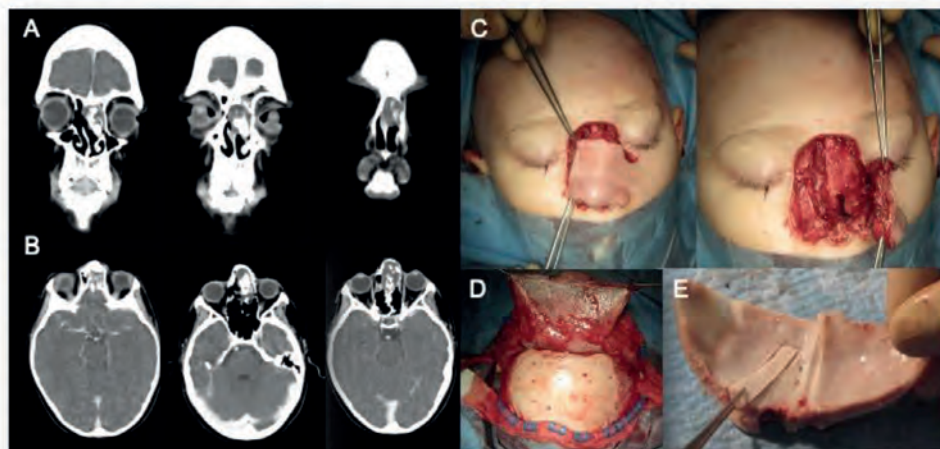
Il *condrosarcoma* è un tumore cartilagineo maligno che si manifesta più comunemente nel bacino, negli arti e nelle coste, rappresentando l'11% di tutti i tumori ossei maligni primitivi dell'osso e circa lo 0,1% di tutte le neoplasie della testa e del collo. È raro in età pediatrica, con età media di presentazione di 12 anni, con una lieve predominanza del sesso maschile. Verosimilmente origina da residui di cartilagine che possono persistere alla base del cranio (ad esempio, nella giunzione temporo-occipitale, nella fossa cranica media, nel complesso sfenoetmoidale, nella fossa cranica anteriore e nel clivus); è ben noto che isole di cartilagine ialina sono spesso presenti nell'area del dotto naso-palatino negli adulti e queste possono spiegare i condrosarcomi nella mascella anteriore. È, tuttavia, difficile immaginare l'origine dei condrosarcomi mandibolari dai resti della cartilagine di Meckel, una struttura embrionale che non persiste dopo la nascita. Secondo un'altra ipotesi originerebbe da cellule mesenchimali pluripotenti che subirebbero una trasformazione maligna differenziandosi verso un fenotipo condrocitario. Infine, è noto che i condrosarcomi possono svilupparsi in condizioni che sono associate a mutazioni IDH1 e IDH2 caratterizzate da encondromi multipli (malattia di Ollier e sindrome di Maffucci): è stato quindi suggerito che il condrosarcoma derivi da encondromi solitari.

Istologicamente si caratterizza per la presenza di aggregati cellulari di "cartilagine maligna" che permeano l'osso trabecolare e obliterano il midollo. I noduli sono costituiti da condrociti atipici pleomorfi e mitoticamente attivi (condroblasti) immersi in una tipica matrice cartilaginea ematossifila, e circondati da strati di cellule fusiformi. I condrociti atipici possono contenere uno, due o più nuclei e sono di dimensioni variabili. Si può osservare la formazione di osso metaplastico nel contesto dei noduli cartilaginei. La principale diagnosi differenziale nelle forme a basso grado è l'encondroma. Esistono diversi sottotipi istologici di condrosarcoma:

- periostale: tumore di grado I o II, deriva dal periostio e invade i tessuti molli adiacenti, la corticale e, molto raramente, il midollo, presentando un centro di crescita extraosseo. L'invasione dei tessuti molli e della corticale, insieme alle dimensioni, aiutano a distinguere il condrosarcoma periostale dal condroma periostale;
- mesenchimale: presenta un aspetto tipico con noduli/isole di cartilagine differenziata su uno sfondo di piccole cellule rotondeggianti compatte simili a quelle osservate nel sarcoma di Ewing e disposte in un caratteristico schema emangiopericitomatoso. L'immunoistochimica evidenzia l'espressione della proteina S-100 nelle isole di cartilagine; le mutazioni IDH1 e IDH2 sono caratteristicamente assenti. È il sottotipo a prognosi più sfavorevole;
- a cellule chiare: anche in questo caso si osserva positività per la proteina S-100 in cellule caratterizzate da citoplasma pallido, piccoli nuclei centrali con minima atipia e basso indice mitotico, scarsa matrice extracellulare e assenza di mutazioni IDH1 e IDH2.

Raramente alla diagnosi sono presenti metastasi loco-regionali (5%) o a distanza (eventualmente polmonari, 7-18% dei casi, sebbene nelle forme ad alto grado tale percentuale arrivi al 70%), e la sintomatologia è legata all'infiltrazione delle strutture adiacenti. I condrosarcomi della base cranica possono causare diplopia, proptosi, dolore facciale, cefalea, deficit dei nervi cranici (più comunemente paralisi del nervo VI), deficit del visus e otalgia. I condrosarcomi nasosinusalali possono causare ostruzione nasale, epistassi, effetto massa e dolore. Quando il tumore colpisce pazienti pediatrici, la sede più frequente è il tratto nasosinusale (**Figura 7**), e si tratta principalmente di tumori di Grado I.

Figura 7. M, 11 aa, affetto da condrosarcoma mesenchimale etmoido nasale con erosione delle ossa nasali (A) per cui dopo trattamento chemioterapico neoadiuvante veniva sottoposto a resezione (C) e ricostruzione della BCA mediante lembo di galea (D) e della piramide nasale mediante innesto osseo prelevato dallo sportello frontale (E).



Alla TC si rilevano le caratteristiche calcificazioni, da punteggiate a grossolane, mentre la RM è ottimale per valutare il coinvolgimento dei tessuti molli da parte della lesione che tipicamente mostra un'intensità di segnale molto elevata nelle immagini pesate in T2. La diagnosi è ovviamente istologica. La resezione chirurgica rappresenta lo standard negli stadi iniziali, e deve essere effettuata in margini sani, essendo quest'ultimo fattore prognostico fondamentale per il controllo locale di malattia. Trattandosi di un tumore a lenta crescita con basso indice mitotico, il condrosarcoma è considerato relativamente radioresistente, sebbene la radioterapia sia indicata per il trattamento adiuvante in casi di malattia residua dopo l'intervento chirurgico e per la palliazione in pazienti con lesioni non resecabili o non idonei a interventi chirurgici maggiori. La chemioterapia viene utilizzata nei condrosarcomi di alto grado, tumori clinicamente aggressivi con rapida recidiva locale, e nella malattia metastatica o ad alto rischio. La sopravvivenza varia tra il 44 e l'88%.

Il *sarcoma di Ewing* (ES) è una rara neoplasia maligna primitiva dell'osso che colpisce principalmente bambini e adolescenti, con picco di incidenza tra i 10 e i 20 anni di età. Origina dalla midollare e invade i canali di Havers, ed è composto da sottili strati di cellule piccole, rotonde e densamente condensate con scarso citoplasma con vari gradi di differenziazione neuroectodermica, glicogeno-positive. Non è ancora chiaro se derivi da cellule neuroectodermiche primitive o da cellule staminali mesenchimali, ma in quasi tutti i casi si osserva una caratteristica traslocazione cromosomica reciproca tra il gene EWSR1 e un gene della famiglia di fattori di trascrizione tumorali ES. Sono precocemente presenti metastasi a distanza, principalmente a polmoni, fegato, midollo osseo; solo il 2% di tutti i casi di ES si manifesta a livello del distretto craniofacciale, e la mandibola risulta colpita quasi tre volte più frequentemente del mascellare superiore.

La sintomatologia è aspecifica, caratterizzata da dolore, tumefazione a rapido accrescimento, febbre e aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES). Alla TC si presenta come un'ampia lesione, scarsamente definita con infiltrazione dei tessuti molli circostanti, con aree di osteolisi e sclerosi associate a reazione periostale, mentre alla RM è presente in DWI una marcata restrizione della diffusione con bassi valori di ADC. La 18FDG-PET-TC è superiore alle metodiche tradizionali per l'individuazione delle metastasi linfonodali e ossee, mentre la TC rimane più affidabile per la rappresentazione delle metastasi polmonari. Il trattamento è multidisciplinare, e la chemioterapia, oltre che nella malattia metastatica, è utilizzata come trattamento neoadiuvante. La radioterapia è riservata alle forme non operabili o come trattamento adiuvante. La sopravvivenza a 5 anni varia dal 70% per le forme localizzate al 30% in caso di metastasi.

LESIONI BENIGNE DI NATURA FIBRO-OSSEA:

Possiamo distinguere in:

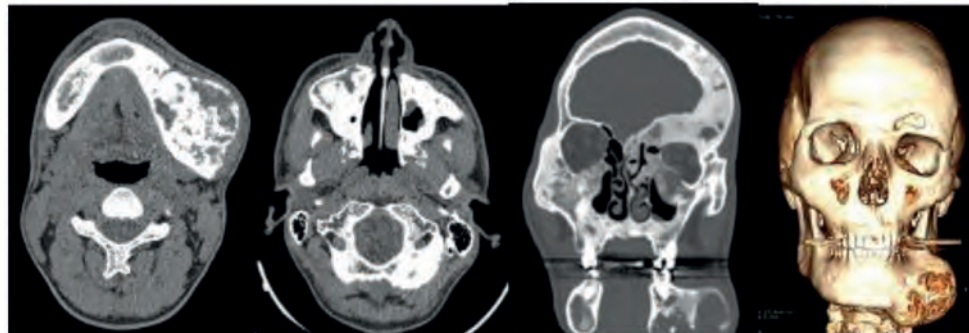
- I. Displasia dell'osso
 - a) Displasia fibrosa (monostotica, poliostotica, Sindrome di McCune-Albright, displasia osteofibrosa)
 - b) Osteitis deformans/Morbo di Paget
 - c) Displasia odontomascellare
- II. Displasia cemento-ossea
 - a) Focale
 - b) Florida
- III. Processi reattivi/infiammatori
 - a) Osteomielite sclerosante focale
 - b) Osteomielite sclerosante diffusa
 - c) Periostite proliferativa
- IV. Malattie metaboliche
 - a) Iperparatiroidismo
- V. Lesioni neoplastiche (fibroma ossificante)
 - a) Fibroma ossificante
 - b) Sindrome dell'ipertiroidismo
 - c) Fibroma ossificante giovanile (di Tipo trabecolare e psammomatoide)
 - d) Cementoma gigantiforme

Di seguito tratteremo le forme rare più rappresentative e di interesse chirurgico.

La *displasia fibrosa* (FD) rappresenta il 5-7% di tutti i tumori benigni dell'osso; è una rara malattia genetica (incidenza stimata da 1/4000 a 1/10000) in cui l'osso viene sostituito da tessuto fibro-osseo a causa di mutazioni postzigotiche nel gene *GNAS* che portano all'alterazione della proteina $Gs\alpha$ con conseguente produzione anomala di tessuto osseo. Nel 70-80% dei casi interessa un singolo segmento (FD monostotica; MFD); nella forma poliostotica (FD poliostotica; PFD) (**Figura 8**) può essere associata alla sindrome di McCune-Albright e alla sindrome di Mazabraud, caratterizzate dalla presenza di manifestazioni extrascheletriche. In particolare, nella prima sono caratteristiche le macchie caffè-latte, pubertà precoce, ipertiroidismo, sindrome di

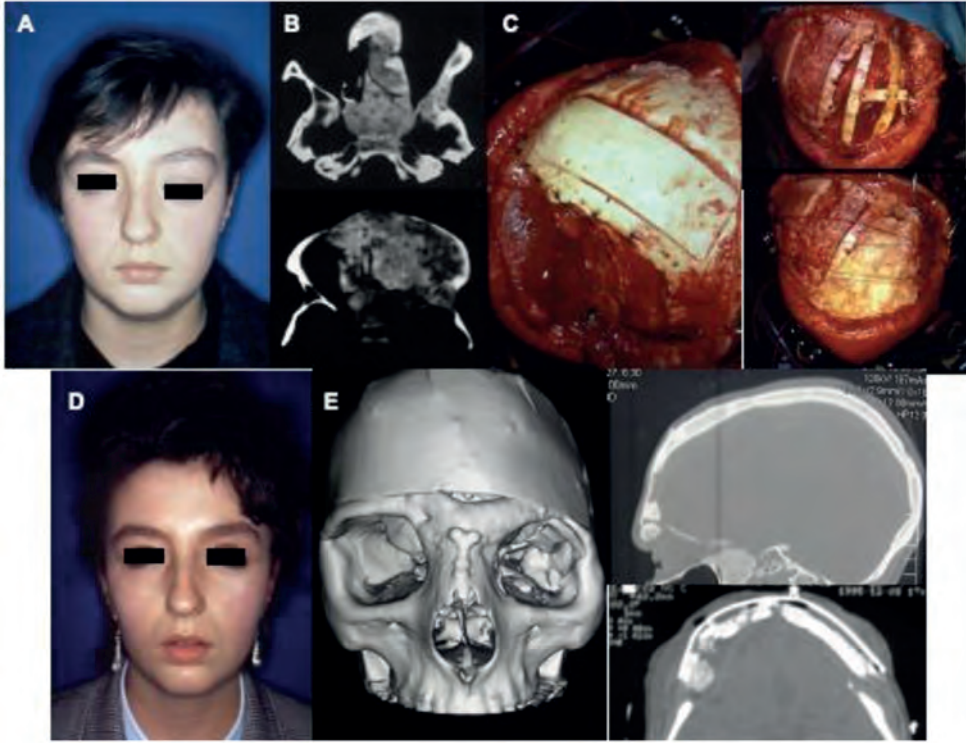
Cushing e ipersecrezione di GH, mentre nella seconda è tipica la presenza di mixomi intramuscolari. L'interessamento del distretto craniofacciale è presente nel 10-25% delle forme monostotiche e nel 50% delle forme poliostotiche.

Figura 8. Immagini TC di PFD.



Tipicamente si manifesta nelle prime 4 decadi di vita, senza particolare predisposizione di sesso, e la sintomatologia è varia, caratterizzata da tumefazioni non dolenti di lieve entità sino ad arrivare a deformità importanti del volto, con alterazione funzionali quali deficit neurosensoriale a carico del V nervo cranico, diplopia, deficit del visus (**Figura 9**); nelle forme con interessamento cranico si può anche arrivare alla compressione delle strutture intracraniche. Nel caso dell'interessamento maxillo-mandibolare, oltre alla malocclusione possono manifestarsi ascessi ed eventuale perdita degli elementi dentari (**Figura 10**). In alcuni casi di lesioni asintomatiche il riscontro è occasionale; talvolta si può osservare una riattivazione della patologia e raramente la trasformazione maligna. Le lesioni monostotiche aumentano di volume con la crescita e si attenuano una volta raggiunta la maturità scheletrica; nella forma poliostotica più frequentemente possono continuare a espandersi, evolversi e rimanere attive in età adulta, con conseguente deformità progressiva. A volte le lesioni possono riattivarsi, ad esempio durante la gravidanza in conseguenza dei cambiamenti ormonali, dopo un trauma o un trattamento chirurgico.

Figura 9. F, 16 aa, affetta da DF poliototica fronto-etmoido-frontale (A,B), trattata mediante resezione per via transcraniofacciale anteriore e ricostruzione con innesti di teca e mesh in titanio C-E).



La diagnosi è clinica, basata sull'imaging e sull'esame istologico; solo raramente è richiesta l'analisi genetica. In particolare, la TC rappresenta l'esame di scelta (**Figura 8**): caratteristico è l'aspetto a vetro smerigliato dell'osso trabecolare, ma le lesioni possono essere variabili e presentare un aspetto sclerotico, cistico, pagetoide, misto o a "buccia d'arancia". La diagnosi differenziale include il meningioma, la malattia di Paget, l'osteosarcoma di basso grado e una varietà di lesioni fibro-ossee benigne. La RM è indicata in caso di sospetta trasformazione maligna, ed allo stesso modo PET-TC e la SPECT-TC possono essere utilizzate in casi selezionati per valutare l'attività metabolica di una lesione e valutare il punteggio di carico scheletrico (SBC) in una malattia poliototica. L'esame istologico dimostra proporzioni variabili di tessuto fibroso e osseo, trabecole irregolari di osso intrecciate e assenza di rimming osteoblastico. La gestione della CFD varia a seconda del paziente, della sede e dell'estensione della lesione, e dei sintomi associati. La crescita della lesione è in genere lenta e la maggior parte dei pazienti è asintomatica, pertanto il trattamento è spesso conservativo con la sola osservazione. Le lesioni sintomatiche, attive o in crescita possono richiedere una gestione più proattiva con un approccio individualizzato a seconda delle ossa e delle strutture craniofacciali interessate. In particolare, la resezione radicale rimane l'unica tecnica per ottenere la risoluzione della displasia fibrosa (**Figura 11**) nel caso di lesioni aggressive, ma nei

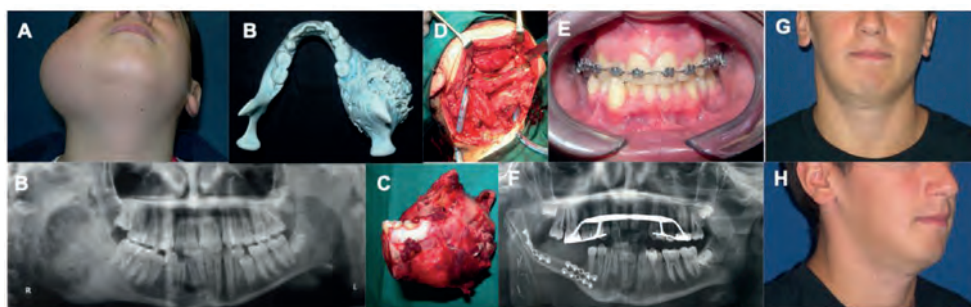
pazienti pediatriche, in cui tale intervento comporterebbe estesi difetti residui, può essere effettuato un rimodellamento (**Figura 12**), riservando trattamenti più demolitivi in caso di recidiva o dopo la maturità scheletrica, ove possibile.

Nei casi più gravi può essere effettuata terapia medica mediante bifosfonati per alleviare il dolore e favorire la mineralizzazione, e la supplementazione di fosfato e calcitriolo e l'utilizzo di analgesici ove necessario.

Figura 10. F, 18 aa, DF monostotica a carico del mascellare in cui è evidente l'interessamento degli elementi dentari.



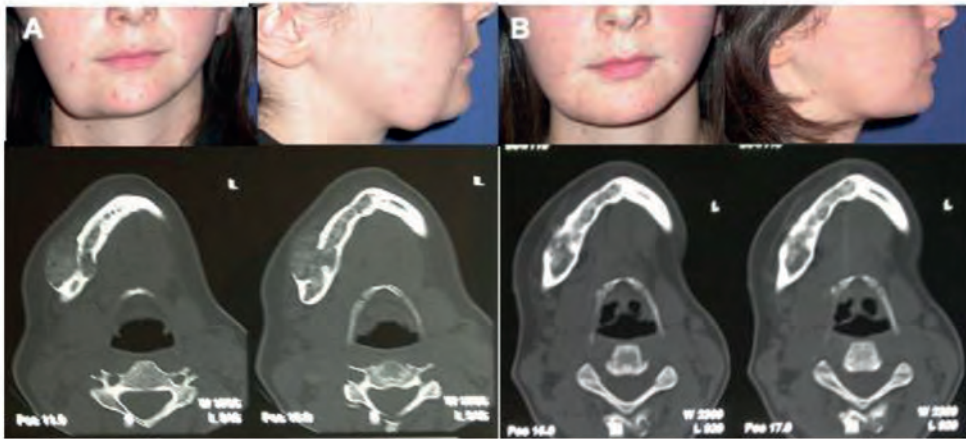
Figura 11. M, 12 aa, affetto da DF monostotica emimandibola dx (A-C), sottoposto ad emimandibulectomia parziale e ricostruzione con lembo microvascolare di fibula (C,D) con ripristino dell'euritmia del volto (E-H). (tratto da: Valentini V, Califano L, Cassoni A. Maxillo-Mandibular Reconstruction in Pediatric Patients: How To Do It? J Craniofac Surg. 2018 May;29(3):761-766. doi: 10.1097/SCS.0000000000004380. PMID: 29438212.)



L'*osteite deformante* o *malattia ossea di Paget* (PDB) è una displasia ossea caratterizzata da un rapido rimodellamento dell'osso in tutto lo scheletro. A differenza della displasia fibrosa, l'osteite deformante è una malattia dell'anziano, sebbene esistano due displasie ossee simili a quelle di Paget che insorgono durante l'infanzia. Tutte queste malattie coinvolgono una funzione difettosa della via osteoprotegerina/TNFRSF11A o B/RANKL/RANK, un regolatore molecolare dell'osteoclastogenesi. La forma classica di

osteite deformante è spesso associata a mutazioni di inattivazione nel gene *TNFRSF11B* che codifica per l'osteoprotegerina. La malattia di Paget classica (CPDB) è una displasia ossea ad esordio tardivo in età adulta. È caratterizzata da un rapido ricambio osseo che determina deformità scheletriche progressive. La malattia di Paget giovanile (iperfosfatasi idiopatica) è invece una displasia ossea ereditaria autosomica recessiva, caratterizzata clinicamente da deformità delle ossa lunghe, cifosi, protrusione acetabolare e, fisiopatologicamente, da un rapido turnover osseo. L'esordio è nella prima infanzia ed è caratterizzata da un allargamento delle ossa lunghe con propensione a fratture patologiche e ispessimento del cranio, associato ad un aumento della fosfatasi. Il turnover osseo estremamente rapido è accompagnato da osteopenia e deformità scheletrica con tipici arti arcuati.

Figura 12. F, 17 aa, affetta da PFD con interessamento mandibolare (A), mascellare e frontale, sottoposta ad intervento di rimodellamento a livello mandibolare (B).



Il *tumore bruno* entra in diagnosi differenziale con il tumore a cellule giganti, presentandosi con le stesse caratteristiche istologiche; ad oggi si osserva raramente nella popolazione pediatrica, ed è diagnosticabile mediante test sierologici. Radiograficamente, l'aspetto varia da lesioni osteolitiche radiotrasparenti a lesioni miste.

Il termine *fibroma ossificante giovanile* (JOF) è utilizzato per descrivere due distinte entità clinico-patologiche di origine non odontogena, ovvero il *fibroma ossificante giovanile trabecolare* (TrJOF) e il *fibroma ossificante giovanile psammomatoide* (PsJOF). Il TrJOF, noto anche come desmo-osteoblastoma trabecolare, interessa i mascellari ed è costituito da un ricco stroma fibroso ricco di cellule contenente osso trabecolare, elementi osteoidi aggregati di cellule giganti. Colpisce senza particolare predilezione di sesso (lieve preponderanza maschile) tipicamente soggetti al di sotto dei 15 anni (80% dei casi); l'età media è risultata compresa tra 8,5 e 12 anni. Il mascellare superiore è interessato leggermente più frequentemente della mandibola. Clinicamente, si caratterizza come una lesione a progressivo accrescimento, eventualmente associata ad ostruzione nasale ed epistassi. Radiograficamente, la lesione presenta margini netti e si può osservare erosione

della corticale; a seconda della quantità di tessuto calcificato prodotto, la lesione mostrerà vari gradi di radiotrasparenza o radiodensità, potendosi presentare con quadri ad aspetto a vetro smerigliato o a nido d'ape. Microscopicamente, il TrJOF non presenta una capsula: è presente un ricco stroma composto da cellule fusiformi o poliedriche in assenza di osso lamellare, nonché da aggregati locali di cellule giganti osteoclastiche. In alcuni casi sono state riportate degenerazione cistica e formazione di cisti ossee aneurismatiche. Raramente si osserva comparsa di recidiva dopo l'exeresi chirurgica, e non sono descritti casi di degenerazione maligna. Il fibroma ossificante giovanile psammomatoide (PsJOF) colpisce invece prevalentemente il distretto orbito-etmoido-frontale, tant'è che venne inizialmente descritto da Gog¹ nel 1949 con la denominazione di fibroma psammomatoide del naso e dei seni paranasali. Sebbene interessi principalmente soggetti giovani, l'età media di incidenza varia dai 16 ai 33 anni (range: 3 mesi-72 anni). Si manifesta clinicamente come lesione a progressivo accrescimento, eventualmente accompagnata a sintomi quali proptosi, deficit del visus, ostruzione nasale, diplopia, ma anche dolore (40% dei casi). Radiologicamente appare come una lesione osteolitica, ipodensa, tondeggiante, a margini definiti, con aspetti a vetro smerigliato, eventualmente multiloculare. La presenza alla TC di riscontro di una massa espansiva ben circoscritta con una parete ad elevata densità ossea e caratterizzata da contrast-enhancement all'RMN è fortemente suggestiva per la diagnosi. All'esame macroscopico il tumore è bianco-giallastro, granuloso, mentre al microscopio si riscontano corpi psammomatoidi (basofili, simili al cemento) immersi in uno stroma cellulare composto da cellule uniformi, stellate e fusiformi. Proprio a causa di una somiglianza tra i corpi psammomatoidi e le sfere di cemento del fibroma ossificante odontogeno, la lesione è stata occasionalmente etichettata erroneamente come fibroma cemento-ossificante, il che implica un'origine odontogena che, come accennato in precedenza, è piuttosto improbabile nell'osso extragnatico. In alcuni casi sono state segnalate degenerazione cistica e formazione di cisti ossee aneurismatiche. La confusione tra TrJOF e PsJOF è dovuta principalmente all'uso del termine "fibroma ossificante giovanile" per descrivere queste due entità, nonostante le chiare differenze nell'aspetto microscopico. Il primo è trabecolare, il secondo è psammomatoide. Inoltre, il PsJOF ha una chiara predilezione per le ossa periobitali, mentre il TrJOF predilige le ossa gnatiche. Il TrJOF ha anche un'età media di incidenza più giovane. L'escissione chirurgica è il trattamento di scelta, sebbene la recidiva anche dopo un intervento chirurgico definitivo si osservi nel 30% dei casi. Non si descrivono casi di trasformazione maligna.

Bibliografia:

1. Akay, M. C., Zeytinoğlu, M., Şimşek. (2015). Multidisciplinary Management of Benign Jaw Tumors in Children. *InTech*. doi: 10.5772/59341
2. Eversole R, Su L, ElMofty S. Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex. A review. *Head Neck Pathol.* 2008 Sep;2(3):177-202. doi: 10.1007/s12105-008-0057-2. Epub 2008 May 13. PMID: 20614314; PMCID: PMC2807558.
3. Liu Y, Housley Smith M. Pediatric Gnathic Bony and Mesenchymal Tumors. *Pediatr Dev Pathol.* 2023 Nov-Dec;26(6):621-641. doi: 10.1177/10935266231170744. Epub 2023 May 26. PMID: 37232383.
4. Jain A, Tomar A, John S. Giant Cell Lesions of the Jaws: A Work on Current Concepts and Making Through a Working Classification. *Head Neck Pathol.* 2024 Sep 16;18(1):83. doi: 10.1007/s12105-024-01655-0. PMID: 39283410; PMCID: PMC11405578.
5. Morice A, Kadlub N, Coudert A. Cherubism. 2007 Feb 26 [updated 2025 Mar 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301316.
6. Mewar P, González-Torres KE. Sinonasal Myxoma: A Distinct Lesion of Infants. *Head Neck Pathol.* 2020 Mar;14(1):212-219. doi: 10.1007/s12105-018-0989-0. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30484069; PMCID: PMC7021843.
7. Kashiwagi R, Maruguchi H, Ken-Ichi N. Sinonasal Myxoma in an Infant: Observations on Its Distinctiveness and a Discussion on Potential Reclassification As Infantile Intraosseous Myxoid Desmoid Fibromatosis. *Cureus.* 2024 Aug 1;16(8):e65933. doi: 10.7759/cureus.65933. PMID: 39221298; PMCID: PMC11365093.
8. Shaw SE, Chan CH. Non-Odontogenic Tumors of the Jaws. 2023 Jul 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 35015466.
9. Argyris PP, Dennis GR, Gopalakrishnan R. Oral Soft Tissue and Jawbone Sarcomas: A Retrospective Clinicopathologic Analysis of 128 Cases from Two Institutions and Comprehensive Literature Review. *Head Neck Pathol.* 2025 Jun 17;19(1):74. doi: 10.1007/s12105-025-01811-0. PMID: 40526340; PMCID: PMC12174025.
10. Meazza C, Parisi F, Barretta F. Pediatric Craniofacial Osteosarcoma: The Milano Experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2025 Aug;72(8):e31808. doi: 10.1002/pbc.31808. Epub 2025 May 30. PMID: 40448365.
11. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Triantafyllou A. Chondrosarcomas of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Oct;271(10):2601-9. doi: 10.1007/s00405-013-2807-3. Epub 2013 Nov 10. PMID: 24213203.
12. Gadwal SR, Fanburg-Smith JC, Gannon FH. Primary chondrosarcoma of the head and neck in pediatric patients: a clinicopathologic study of 14 cases with a review of the literature. *Cancer.* 2000 May 1;88(9):2181-8. PMID: 10813732.
13. Becker M, Stefanelli S, Rougemont AL. Non-odontogenic tumors of the facial bones

- in children and adolescents: role of multiparametric imaging. *Neuroradiology*. 2017 Apr;59(4):327-342. doi: 10.1007/s00234-017-1798-y. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28289810; PMCID: PMC5394153.
14. Tuompo S, Mäkitie RE, Nieminen MT. Craniofacial fibrous dysplasia: A review of current literature. *Bone*. 2025 Mar;192:117377. doi: 10.1016/j.bone.2024.117377. Epub 2024 Dec 14. PMID: 39681203.
15. Valentini V, Cassoni A, Terenzi V. Our experience in the surgical management of craniofacial fibrous dysplasia: what has changed in the last 10 years? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017 Oct;37(5):436-443. doi: 10.14639/0392-100X-1081. PMID: 29165438; PMCID: PMC5720872.
16. Valentini V, Cassoni A, Marianetti TM. Craniomaxillofacial fibrous dysplasia: conservative treatment or radical surgery? A retrospective study on 68 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Feb;123(2):653-660. doi: 10.1097/PRS.0b013e318196bbbe. PMID: 19182626.
17. Szymczuk V, Florenzano P, de Castro LF. Fibrous Dysplasia / McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [updated 2024 Feb 8]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 25719192.)
18. Gautier B, Dugast S, Guyonvarc'h P. Ossifying fibroma and juvenile ossifying fibroma: A systematic review on clinical and radiological parameters, treatment modalities and recurrence. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2025 Sep;126(4):102185. doi: 10.1016/j.jormas.2024.102185. Epub 2024 Dec 3. PMID: 39631529.
19. Mohideen K, Balasubramaniam M, Ghosh S. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma of the maxilla and mandible: A systematic review of published case reports. *Clin Exp Dent Res*. 2023 Feb;9(1):186-197. doi: 10.1002/cre2.687. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36325758; PMCID: PMC993225.

CAPITOLO 20

Principi di Chirurgia Ricostruttiva

Principi di Chirurgia Ricostruttiva (<i>Mario Zama, Francesca Grussu</i>)	393
Introduzione	393
Tecniche Ricostruttive di base	393
Algoritmi Decisionali in Chirurgia Plastica Pediatrica Testa-Collo	395
Linee Guida e Consensus Internazionali	396
Conclusioni	396
Bibliografia	397

PRINCIPI DI CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA

Mario Zama, Francesca Grussu

U.O.C. Chirurgia Plastica e Maxillo-Facciale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

INTRODUZIONE

Nell'ambito della chirurgia plastica pediatrica, la ricostruzione del distretto testa-collo riveste un ruolo centrale per l'elevato impatto funzionale, estetico e psicosociale. Questa branca della chirurgia ricostruttiva richiede un'elevata specializzazione a causa delle peculiarità anatomiche, fisiologiche e di crescita del paziente. Gli interventi devono garantire il ripristino funzionale (respirazione, deglutizione, fonazione), un adeguato risultato morfologico e la possibilità di adattamento allo sviluppo cranio-facciale.

In ambito pediatrico, l'approccio del chirurgo plastico è orientato al principio della ricostruzione come processo dinamico, capace di adattarsi alla crescita e allo sviluppo cranio-facciale del paziente.

Ne consegue che nel contesto della chirurgia plastica pediatrica, la ricostruzione testa-collo non rappresenta un singolo intervento, ma un percorso terapeutico prolungato. La scelta delle tecniche ricostruttive deve bilanciare efficacia immediata, qualità estetica e rispetto della crescita, con l'obiettivo di garantire al paziente la migliore qualità di vita possibile.

Schematicamente i principi essenziali su cui si basa la chirurgia ricostruttiva pediatrica nel distretto testa-collo sono i seguenti:

- Rispetto delle unità estetiche facciali
- Minimizzazione delle cicatrici e delle deformità secondarie
- Preservazione del potenziale di crescita dei tessuti
- Scelta della tecnica meno invasiva efficace
- Programmazione di eventuali tempi chirurgici successivi

Le principali indicazioni alla ricostruzione sono:

- Malformazioni congenite (labiopalatoschisi, craniosinostosi, sindromi cranio-facciali, etc)
- Esiti di resezioni oncologiche
- Traumi complessi del volto e del collo
- Infezioni necrotizzanti o complicanze post-chirurgiche

TECNICHE RICOSTRUTTIVE DI BASE

Chiusura primaria

E' indicata per difetti di piccole dimensioni con tessuti circostanti elastici.

Innesti cutanei

Gli **innesti a spessore parziale** hanno una maggiore capacità di attecchimento, ma una scarsa resa estetica; la zona di prelievo più comune è la superficie anteromediale della coscia.

Gli **innesti a tutto spessore** hanno un migliore risultato estetico e sono più indicati per il volto; la zona di prelievo più comune è la regione retroauricolare per difetti più piccoli, mentre per difetti maggiori si preferisce la regione inguinale.

I limiti generali dell'utilizzo di innesti cutanei sono rappresentati dalla mancata crescita del segmento durante lo sviluppo somatico del paziente e un più alto rischio di retrazione cicatriziale, con conseguente deformità estetica.

Lembi locali

I lembi locali utilizzano tessuti adiacenti al difetto e sono indicati per ricostruzioni di piccole e medie dimensioni. Consentono una ricostruzione con tessuti simili per colore, spessore e texture. I **lembi di avanzamento** sono impiegati frequentemente per difetti cutanei del volto, come guancia, labbra e fronte. I **lembi di rotazione** vengono utilizzati per coprire difetti triangolari o circolari, comuni nel cuoio capelluto e nella regione temporale. I **lembi di trasposizione** sono indicati soprattutto per la ricostruzione nasale e palpebrale. Infine, i **lembi a Z-plasty** si utilizzano per la correzione di retrazioni cicatriziali e per migliorare l'orientamento delle cicatrici.

Lembi regionali

Sono lembi peduncolati utilizzati per difetti di media entità, mantenendo un peduncolo vascolare affidabile. I più comunemente utilizzati sono i seguenti:

- **Lembo temporale:** ampiamente utilizzato per difetti orbitali, zigomatici e del palato.
- **Lembo frontale:** lembo regionale che richiede un secondo tempo per autonomizzazione del lembo, molto utilizzato nelle ricostruzioni del naso.
- **Lembo nasogenieno:** utile per la ricostruzione del labbro, del naso e della regione periorale; è poco utilizzato in età pediatrica a causa dei suoi esiti cicatriziali
- **Lembo cervico-facciale:** indicato per ampi difetti della guancia e del collo, meno comune in età pediatrica ma indicato in ricostruzioni oncologiche complesse.
- **Lembo FAMM:** utile per la ricostruzione di difetti del palato, pavimento della bocca, lingua.

Ricostruzione ossea cranio-facciale

La ricostruzione mandibolare e del massiccio facciale è indicata in difetti congeniti o post-demolitivi. Per difetti piccoli è possibile utilizzare innesti di costa o innesti di teca cranica. Per difetti più ampi è necessario il ricorso a lembi microchirurgici

Distrazione osteogenetica

È una tecnica che consente l'allungamento osseo graduale sfruttando i processi biologici di rigenerazione; è particolarmente indicata in alcune forme di ipoplasia mandibolare e

in alcune sindromi cranio-facciali.

Microchirurgia pediatrica

La microchirurgia rappresenta ormai una risorsa fondamentale in età pediatrica. Negli ultimi anni è inoltre aumentato l'interesse per i lembi perforanti, che consentono spessori contenuti e buona modellabilità e lembi pre-espansi, che consentono di aumentare la quantità di tessuto a disposizione, ovviando allo stesso tempo al comune problema della chiusura del sito donatore.

La microchirurgia in età pediatrica presenta delle peculiarità, che possono schematicamente essere riassunte in:

- *Calibro ridotto dei vasi e parete più sottile*: richiede strumentario e suture fini e un team ultraspecializzato.
- *Vasospasmo più frequente*: fondamentale controllo termico, manipolazione atraumatica e uso selettivo di vasodilatatori.
- *Riserva ematica limitata e maggiore sensibilità all'ipotermia e perdita di sangue*: è essenziale un lavoro multidisciplinare con anestesia pediatrica.
- *Crescita*: preferire ricostruzioni che si adattino allo sviluppo (ad esempio, bisogna porre attenzione a lembi ossei e ricostruzioni mandibolari).
- *Aspetti psicologici e familiari*: comunicazione, consenso informato e pianificazione di follow-up a lungo termine.

I principali lembi liberi che vengono utilizzati in età pediatrica sono i seguenti:

- **Lembo anterolaterale di coscia (ALT)**: lembo fasciocutaneo (anche miocutaneo), utilizzato per la copertura di ampi difetti; è un lembo versatile, con peduncolo lungo, ma in bambini più piccoli o magri pone dei problemi di chiusura per prima intenzione della zona donatrice
- **Lembo di vasto laterale**: lembo muscolare, con peduncolo lungo e minima morbidità al sito donatore, utilizzato per la ricostruzione di cavità, quali la cavità orbitaria dopo enucleazione
- **Lembo radiale**: lembo fasciocutaneo (anche osteocutaneo), utilizzato per perdite di sostanza minori (palato, ricostruzioni di naso); la zona di prelievo viene necessariamente chiusa con un innesto a spessore parziale
- **Lembo osteocutaneo di perone**: utilizzato per ricostruzione maxillomandibolari.

ALGORITMI DECISIONALI IN CHIRURGIA PLASTICA PEDIATRICA TESTA-COLLO

Ricostruzione dei tessuti molli:

1. Valutazione eziologica del difetto:
 - Congenito: preferire tecniche che rispettino la crescita
 - Post-oncologico: margini di sicurezza + ricostruzione immediata
 - Post-traumatico: valutare contaminazione e timing ricostruttivo
2. Valutazione della dimensione del difetto:
 - Piccolo: chiusura primaria / lembi locali secondo unità estetiche

- Media entità: lembi locali o regionali
 - Ampio: lembo libero microvascolare
3. Valutazione della profondità:
- Cute/mucosa: innesti o lembi cutanei
 - Difetto composito: lembo composito
 - Cavità: lembo muscolare

E' importante ricordare che alla luce dell'età e del potenziale di crescita bisogna sempre preferire tessuti ben vascolarizzati.

Ricostruzione maxillo-mandibolare:

- Difetto piccolo: innesto osseo / distrazione osteogenetica
- Difetto più ampio: lembo libero di perone

Al di sotto dei 5 anni é preferibile, se possibile, scegliere tecniche più conservative al lembo di perone.

LINEE GUIDA E CONSENSUS INTERNAZIONALI

L'attività di chirurgia plastica pediatrica del distretto testa-collo é guidata da raccomandazioni internazionali basate sull'evidenza e da documenti di consensus elaborati da società scientifiche specialistiche.

Le raccomandazioni chiave condivise da tutte le linee guida sono riassumibili come segue:

- Centralizzazione dei casi complessi in centri di riferimento ad alto volume
- Approccio multidisciplinare strutturato e continuativo
- Ricostruzione immediata post-demolitiva quando oncologicamente sicura
- Preferenza per tessuti vascolarizzati nei difetti complessi
- Pianificazione a lungo termine con possibilità di revisioni chirurgiche
- Attenta documentazione funzionale ed estetica degli outcomes

CONCLUSIONI

La chirurgia ricostruttiva testa-collo in età pediatrica deve essere personalizzata e multidisciplinare. L'evoluzione delle tecniche microchirurgiche e rigenerative consente oggi risultati funzionali ed estetici sempre più soddisfacenti, nel rispetto dello sviluppo futuro del paziente. Fondamentale é un approccio multidisciplinare: la chirurgia plastica pediatrica opera in stretta collaborazione con chirurghi maxillo-facciali, ORL, neurochirurghi, odontoiatri pediatrici, logopedisti e psicologi, soprattutto nei casi di malformazioni complesse e sindromiche.

E' infine essenziale ricordare che nel paziente pediatrico la ricostruzione non é mai definitiva. Il follow-up deve includere valutazioni periodiche della crescita cranio-facciale, della funzione (respiratoria, masticatoria, fonatoria) e dell'impatto psicologico, sapendo che le revisioni secondarie sono parte integrante del percorso ricostruttivo.

Bibliografia

1. Fearon JA. Pediatric craniofacial surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(6):1276–1289.
2. Marsh JL, Vannier MW. Craniofacial surgery: advances and controversies. *Clin Plast Surg.* 2019;46(2):123–135.
3. Losken A, Thourani VH. Microvascular reconstruction in children. *Semin Plast Surg.* 2016;30(3):141–149.
4. Reddy SK, Wolfswinkel EM, et al. Free tissue transfer in pediatric head and neck reconstruction. *J Reconstr Microsurg.* 2015;31(3):169–176.
5. Birgfeld CB, Heike CL. Craniosynostosis: diagnosis and management. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(4):653–661.
6. Brown BJ, et al. Mandibular reconstruction in children using free fibula flap. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;92:1–7.
7. McCarthy JG. *Plastic Surgery, Volume 4: Craniofacial, Head and Neck Surgery.* 3rd ed. Elsevier; 2013.
8. Neligan PC. *Plastic Surgery.* 4th ed. Elsevier; 2018.
9. Thorne CH. *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
10. Fearon JA. *Pediatric Plastic Surgery.* Springer; 2016.
11. Mathes SJ, Nahai F. *Reconstructive Surgery: Principles, Anatomy and Technique.* Churchill Livingstone; 1997.
12. Burns HR, et al. Pediatric Microsurgery and Free-Tissue Transfer. *Semin Plast Surg.* 2023; (available via PubMed Central).
13. Liu S, et al. Free Flap Transfer for Pediatric Head and Neck Reconstruction: a literature review and analysis. *Laryngoscope.* 2019;129:1915–1921.
14. Pediatric groin perforator flaps: SCIA-f versus SCIP-f systematic review/metaanalysis. *J Reconstr Microsurg.* 2025; (Thieme eFirst).
15. Patel RK, et al. Free Flap Reconstruction for Malignant Pediatric Jaw Tumors. *Head Neck.* 2025.
16. Microvascular Soft Tissue Reconstruction Outcomes and Considerations in Pediatric Head and Neck Surgery. 2024.
17. Fearon JA. Pediatric craniofacial surgery: current concepts and controversies. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(6):1276–1289.
18. Losken A, Thourani VH. Microvascular reconstruction in children. *Semin Plast Surg.* 2016;30(3):141–149.
19. Reddy SK, Wolfswinkel EM, et al. Free tissue transfer in pediatric head and neck reconstruction. *J Reconstr Microsurg.* 2015;31(3):169–176.
20. Brown BJ et al. Mandibular reconstruction in children using free fibula flap. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;92:1–7.
21. McCarthy JG. *Plastic Surgery, Volume 4: Craniofacial, Head and Neck Surgery.* 3rd ed. Elsevier; 2013.
22. ASPS. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines in Pediatric Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2020.

23. EUPSA Working Group. Consensus on pediatric reconstructive microsurgery. J Pediatr Surg. 2019.

CAPITOLO 21

Le Malattie Linfoproliferative

Le Malattie Linfoproliferative (<i>Luciana Vinti</i>)	401
Introduzione	401
Epidemiologia	401
Eziopatogenesi	402
Anatomia Patologica	403
Quadro Clinico	405
Diagnostica	407
Trattamento	408
Prognosi	409
Conclusioni	410
Bibliografia	411

LE MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE

Luciana Vinti

U.O.C. Oncoematologia, Trapianto emopoietico e Terapie cellulari e trial, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

INTRODUZIONE

Le malattie linfoproliferative pediatriche rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzati da una proliferazione anomala dei linfociti B, T o delle cellule NK.

La regione testa-collo è riccamente vascolarizzata e linfaticamente drenata, con numerosi linfonodi superficiali e profondi. Le malattie linfoproliferative della testa e del collo coinvolgono i tessuti linfoidi localizzati in questa regione, in particolare linfonodi cervicali, tonsille, rinofaringe, ghiandole salivari e tessuti extranodali e sono particolarmente rilevanti per:

- diagnosi differenziale ampia (da infezioni a patologie neoplastiche)
- impatto su funzioni vitali (respirazione, deglutizione, fonazione)
- accessibilità a biopsia e imaging

Le patologie linfoproliferative della testa e del collo si classificano in:

- Benigne o reattive (quali iperplasia follicolare reattiva, mononucleosi infettiva, toxoplasmosi, HIV, CMV, tubercolosi, malattia da graffio di gatto)
- Neoplastiche (linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin, PTLN o Post-transplant Lymphoproliferative Disorder, leucemia)

La conoscenza di queste patologie e la corretta diagnosi differenziale tra le diverse entità è fondamentale per la gestione clinica, essendo diagnosi precoce e approccio terapeutico adeguato e tempestivo determinanti per la prognosi.

EPIDEMIOLOGIA

Le malattie linfoproliferative rappresentano una quota significativa delle patologie oncoematologiche in età pediatrica. In Italia, come nel resto dei paesi ad alto reddito, si registra una prevalenza relativamente stabile ma significativa di queste condizioni, rappresentate in particolare da linfomi di Hodgkin (LH) e non-Hodgkin (LNH), leucemie linfoblastiche acute (LLA) e disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD), oltre a forme reattive o associate a immunodeficienze.

Secondo i dati raccolti dal Registro Tumori Italiano (AIRTUM) e dall'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), la leucemia linfoblastica acuta (LLA) costituisce la forma più frequente con circa 400 nuovi casi diagnosticati annualmente nei bambini italiani.

Per quanto riguarda i linfomi in pazienti di età inferiore ai 18 anni, in Italia vengono diagnosticati ogni anno circa 300 nuovi casi di linfoma di Hodgkin con un picco osservato nella fascia di età tra i 15 e i 19 anni e 110-120 nuovi linfomi non-Hodgkin

(LNH), i cui sottotipi più comuni sono: linfoma di Burkitt, linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma primitivo del mediastino (PMBCL), linfoma linfoblastico e linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL).

Una categoria particolare è rappresentata dai disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD), condizioni che si manifestano soprattutto nei bambini sottoposti a trapianto di organi solidi o di midollo osseo, in seguito a una prolungata immunosoppressione. Sebbene i dati precisi sulla loro incidenza in Italia siano limitati, si stima che possano verificarsi nel 1-10% dei pazienti pediatrici trapiantati, con una maggiore incidenza nei trapianti intestinali e multiviscerali. La comparsa di PTLD è spesso correlata all'infezione da Epstein-Barr virus (EBV), soprattutto nei pazienti EBV-negativi prima del trapianto. Le malattie linfoproliferative pediatriche rappresentano un ampio spettro di condizioni in cui si osserva una proliferazione anomala, spesso clonale, delle cellule del sistema linfatico, principalmente linfociti B, T o cellule natural killer (NK). Queste patologie possono avere un andamento benigno o maligno, essere primarie (neoplastiche) o secondarie (reattive), e derivano da una combinazione di fattori genetici, immunologici, virali e ambientali.

EZIOPATOGENESI

In età pediatrica, la proliferazione linfoide è fisiologicamente elevata a causa dell'esposizione ad antigeni e dell'imaturità relativa del sistema immunitario. Tuttavia, in alcune condizioni, si verifica una perdita di controllo della proliferazione clonale o policlonale dei linfociti, spesso in seguito a un deficit nella sorveglianza immunitaria o a un danno molecolare che compromette i normali meccanismi di apoptosi. La disregolazione immunitaria può derivare da immunodeficienze primitive, immunosoppressione iatrogena (trapianto d'organo o di midollo osseo), infezioni virali oncogene (soprattutto EBV). La trasformazione neoplastica dei linfociti è spesso associata a mutazioni somatiche e traslocazioni cromosomiche quali ad esempio:

- traslocazione t(8;14)(q24;q32) → attivazione di MYC nel linfoma di Burkitt
- traslocazione t(2;5)(p23;q35) → gene di fusione NPM-ALK nel linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL)
- traslocazione t(9;22), t(12;21), traslocazioni coinvolgenti MLL → anomalie frequenti nella LLA a precursori B
- mutazioni in NOTCH1, PTEN, TP53, JAK/STAT: coinvolte nella patogenesi di vari sottotipi linfoproliferativi.

Queste alterazioni conferiscono un vantaggio proliferativo, promuovono l'auto-rinnovamento e inibiscono l'apoptosi, favorendo la sopravvivenza clonale di cellule maligne. La comprensione di questi meccanismi ha permesso negli ultimi anni lo sviluppo di terapie mirate, come gli inibitori di ALK, gli anticorpi monoclonali (anti-CD20, anti-CD30) e, più recentemente, le CAR-T cells, che hanno rivoluzionato il trattamento di alcune forme refrattarie o recidivanti.

ANATOMIA PATOLOGICA

In ambito pediatrico, le manifestazioni linfoproliferative presentano caratteristiche cliniche, morfologiche e molecolari distinte rispetto alla popolazione adulta, richiedendo un approccio diagnostico dedicato. La biopsia linfonodale o tissutale, unitamente all'immunohistochimica e alla biologia molecolare, rappresenta lo strumento principale per una corretta diagnosi.

Nel distretto testa-collo, tali condizioni coinvolgono prevalentemente i linfonodi cervicali, ma possono interessare anche strutture extranodali, come il Waldeyer ring (tonsille palatine, adenoidi, tonsilla linguale), le ghiandole salivari, e talvolta le mucose delle vie aeree superiori.

La classificazione più utilizzata è quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, 2022) per i tumori ematopoietici e linfatici, con un focus crescente sui sottotipi molecolari.

1. Linfomi di Hodgkin (HL) suddivisi in:

1.1 Linfoma di Hodgkin classico (cHL)

Morfologia: presenza di cellule di Reed-Sternberg in un background infiammatorio misto.

Immunohistochimica: CD30+, CD15+, PAX5 debole+, CD45-.

Sottotipi: sclerosi nodulare (il più frequente in adolescenza), cellulare mista, ricco in linfociti, deplezione linfocitaria.

1.2 Linfoma di Hodgkin nodulare a predominanza linfocitaria (NLPHL)

Morfologia: Cellule "popcorn" (LP cells).

Immunohistochimica: CD20+, BCL6+, EMA+, CD30- e CD15-.

2. Linfomi non-Hodgkin (NHL)

Questo sottotipo di linfomi è completamente differente dagli adulti in termini di sottotipi e distribuzione, in particolare essendo presenti nella popolazione pediatrica solo un numero molto limitato di istotipi, in particolare:

2.1 Linfoma di Burkitt (BL): istotipo più rappresentato

Morfologia: pattern "a cielo stellato" con cellule uniformi e vacuolate.

Immunohistochimica: CD20+, CD10+, BCL6+, Ki-67 ~100%.

Citogenetica: la traslocazione t(8;14)(q24;q32) → MYC/IgH è la più frequente, seguita in un numero minore da altre traslocazioni coinvolgenti sempre il gene MYC.

2.2 Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), più frequente negli adolescenti

Morfologia: Cellule grandi, pleomorfe.

Immunohistochimica: CD20+, BCL6+, variabile espressione di BCL2 e MYC.

2.3. Linfoma linfoblastico T o B (T/B-LBL)

Morfologia simile alla leucemia linfoblastica acuta T o B, ma con presentazione prevalentemente extramidollare, coinvolgendo i linfonodi e le cellule del sistema linfatico (frequente il coinvolgimento mediastinico in caso di T-LBL)

Immunohistochimica: TdT+, CD3+, CD7+ (T-LBL) oppure CD19, CD79a, CD10, CD22 (B-LBL)

2.4 Linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL)

Morfologia: Cellule pleomorfe, "a ferro di cavallo".

Immunohistochimica: CD30+, ALK+ (traslocazione t(2;5), NPM-ALK).

Distinto in ALK+ e ALK- (prognosi peggiore nel secondo)

2.5 Linfoma primitivo del mediastino (PMBCL)

Morfologia: Cellule linfoidi di grandi dimensioni

Immunohistochimica: CD20, CD19 e PAX5, CD20, CD23, CD30

3. Malattie linfoproliferative associate a immunodeficienza

Sindromi linfoproliferative legate a EBV (es. sindrome di Duncan/XLP).

PTLD (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders): spettro che va dall'iperplasia reattiva al linfoma B monomorfo; frequentemente EBV-associato.

Linfomi primitivi del SNC in bambini immunodepressi (es. post-trapianto).

Nel sospetto clinico-radiologico di linfoma, l'approccio diagnostico raccomandato si basa sull'esecuzione di una biopsia linfonodale escissionale o incisionale. Tale procedura consente il mantenimento dell'integrità strutturale del linfonodo, elemento essenziale per la corretta interpretazione anatomo-patologica. Lo svuotamento linfonodale, inteso come asportazione in blocco di più linfonodi regionali, non è indicato a fini diagnostici, non migliorando l'accuratezza diagnostica rispetto alla biopsia singola completa e comportando rischi maggiori, tra cui lesioni nervose, linfedema, infezioni post-operatorie. Tale procedura, infatti, tipicamente indicata in ambito oncologico solido per finalità terapeutiche o di stadiazione (es. nel carcinoma mammario o melanomi), non ha razionale nei linfomi, patologia in cui la stadiazione è sistemica e si avvale di imaging e biopsie mirate.

L'agobiopsia (sia con ago sottile - FNAC, sia con ago core) costituisce una possibile alternativa in caso di sedi profonde che necessitino una chirurgia maggiore; il limite di tale campionamento è rappresentato dall'esiguità del materiale, a volte non sufficiente a permettere la sottotipizzazione precisa e le analisi molecolari complementari.

Dal punto di vista molecolare, molte di queste neoplasie presentano traslocazioni cromosomiche specifiche che portano all'attivazione di oncogeni chiave. Un esempio emblematico è il linfoma di Burkitt, che è caratterizzato dalla traslocazione t(8;14), in cui il gene MYC sul cromosoma 8 viene traslocato vicino al gene delle immunoglobuline sul cromosoma 14. Questa alterazione provoca una sovraespressione di MYC, un fattore di trascrizione fondamentale per la regolazione della crescita cellulare, determinando una proliferazione cellulare incontrollata tipica di questo linfoma. Oltre alla traslocazione principale, possono essere presenti mutazioni in geni come TP53, che compromettono ulteriormente il controllo del ciclo cellulare.

Nel linfoma diffuso a grandi cellule B, che può coinvolgere anch'esso la regione testa-collo nei bambini, il quadro molecolare è più eterogeneo. Qui si possono riscontrare riarrangiamenti di geni come BCL6, che è coinvolto nella maturazione delle cellule B, e BCL2, che regola l'apoptosi. In alcuni casi, sono presenti alterazioni concomitanti di MYC e BCL2, conosciute come "double-hit", che indicano una forma più aggressiva di malattia. Queste alterazioni influenzano in maniera determinante il comportamento clinico del linfoma e la risposta alle terapie.

Nel caso dei linfomi a cellule T, meno frequenti nella regione testa-collo pediatrica, la biologia molecolare rivela spesso mutazioni che attivano vie di segnalazione come quella

di NOTCH1, che influiscono sulla proliferazione e sopravvivenza delle cellule tumorali. Infine, nel linfoma di Hodgkin, che rappresenta una percentuale significativa di linfomi pediatrici in questa sede, la biologia molecolare si concentra sull'interazione tra le cellule neoplastiche di Reed-Sternberg e il microambiente circostante. In molti casi pediatrici, l'infezione da virus di Epstein-Barr è associata al linfoma, e la presenza del virus all'interno delle cellule tumorali contribuisce alla loro patogenesi. A differenza di altri linfomi, qui non si osservano traslocazioni oncogeniche classiche, ma alterazioni più complesse nell'espressione genica, influenzate dall'infiammazione e dal microambiente.

QUADRO CLINICO

Le malattie linfoproliferative pediatriche che coinvolgono la regione testa-collo frequentemente interessano i linfonodi superficiali e profondi, nonché le strutture linfoidi dell'anello di Waldeyer.

Le neoplasie linfoidi possono interessare

- adenopatie localizzate o multiple, più nei gruppi linfonodali cervicali anteriori e posteriori, sovraclaveari e sotto mandibolari.
- tonsille o le adenoidi, manifestandosi con ipertrofia tonsillare asimmetrica o massa tonsillare visibile

Le adenopatie sono generalmente indolori, dure o elastiche, e possono aumentare rapidamente di volume (a seconda della istotipo). La presenza di masse cervicali palpabili isolate o multiple è spesso il primo segno.

Particolare attenzione va prestata alla eventuale presenza di sintomi da compressione quali disfagia, odinofagia, sensazione di corpo estraneo in gola, difficoltà respiratoria o tosse in caso di masse mediastiniche o compressione tracheale, alterazione della voce in caso di coinvolgimento del nervo laringeo ricorrente. La sindrome della vena cava superiore può essere evidenziata in caso di linfomi mediastinici voluminosi, responsabile della comparsa di edema facciale, cianosi e distensione venosa.

Alcune malattie linfoproliferative pediatriche possono presentarsi con sintomi sistemici (sintomi B) che indicano un'attivazione infiammatoria sistemica e che possono essere più frequenti in una malattia più disseminata:

- Febbre persistente o ricorrente senza causa infettiva evidente
- Sudorazioni profuse notturne
- Perdita di peso involontaria (>10% del peso corporeo in 6 mesi).

Altri segni associati possono essere l'astenia, il prurito (in particolare nel Linfoma di Hodgkin), la splenomegalia e/o epatomegalia, più frequenti nei linfomi disseminati, coinvolgimento di altre sedi extranodali quali osso, midollo osseo e sistema nervoso centrale.

I linfomi non Hodgkin (linfoma di Burkitt, DLBCL, PMBCL; ALCL, Linfoma Linfoblastico T/B) hanno un decorso rapido con crescita esponenziale della massa tumorale, causando sintomi acuti da compressione, masse mediastiniche, coinvolgimento cutaneo, adenopatie rapidamente ingrandite e sintomi sistemici.

Il linfoma di Hodgkin si caratterizza invece per un decorso più lento caratterizzato più

frequentemente da adenopatie indolenti negli stadi limitati mentre i sintomi sistemici sono più comuni in fase avanzata.

Compressione delle vie aeree da linfoma: emergenza oncologica in ambito pediatrico

La compressione delle vie aeree secondaria a massa linfomatosa rappresenta una delle emergenze oncologiche pediatriche, con potenziale rischio di insufficienza respiratoria acuta e arresto respiratorio, soprattutto in caso di gestione inappropriata della sedazione. Questo scenario è particolarmente frequente nei linfomi a crescita rapida, (T-LBL , PMBCL, linfoma di Burkitt)

Le masse linfomatose, soprattutto quelle localizzate nel mediastino anteriore, possono determinare compressione extrinseca della trachea, dei bronchi principali e dei grandi vasi (es. vena cava superiore), deviazione tracheale o collasso dinamico delle vie aeree e ridotta riserva respiratoria e alterazione del compenso ventilatorio. Nei pazienti pediatrici, la trachea è fisiologicamente più morbida e compressibile, risultando più vulnerabile alla compressione extrinseca anche da masse di dimensioni moderate.

L'uso di sedativi o anestesia generale in presenza di una massa mediastinica o cervicale compressiva può precipitare un collasso completo delle vie aeree a seguito di:

- perdita del tono muscolare delle vie aeree sotto sedazione
- posizione supina obbligata durante le manovre diagnostiche con peggioramento della compressione dinamica
- difficoltà (o impossibilità) nell'intubazione
- impossibilità di ventilazione con maschera a causa dell'ostruzione meccanica distale

Studi osservazionali e case series riportano tassi elevati di complicanze respiratorie per sedazione in pazienti con massa mediastinica non diagnosticata, inclusi casi di arresto respiratorio durante la biopsia.

Data la pericolosità del quadro, le principali linee guida oncologiche pediatriche (es. Children's Oncology Group – COG, SIOP, NICE) raccomandano :

1. Valutazione pre-procedurale accurata:

- TC torace con contrasto per stimare il grado di compressione tracheobronchiale (>50% → alto rischio)
- Valutazione anestesiológica con esperienza in gestione di vie aeree difficili

2. Strategie diagnostiche alternative e a basso rischio:

- Evitare la sedazione profonda o l'anestesia generale, soprattutto in decubito supino
- Preferire procedure a paziente vigile o con sedazione minima, come: Aspirato midollare, Citometria a flusso su sangue periferico, Biopsia linfonodale periferica, Lavaggio broncoalveolare o agoaspirato guidato da imaging, se accessibile

3. Gestione multidisciplinare urgente:

- Coordinazione tra oncologo pediatrico, anestesista, chirurgo/ORL, intensivista e radiologo
- Monitoraggio continuo della funzione respiratoria
- Pre-trattamento con corticosteroidi (in casi selezionati), valutando il rischio di mascherare il quadro istologico

DIAGNOSTICA

La diagnosi delle malattie linfoproliferative della testa e del collo nei pazienti pediatrici richiede un approccio multidisciplinare e l'utilizzo di strumenti diagnostici atti a definire la natura del tumore e l'estensione, per identificare il trattamento adeguato. Data la frequenza della linfadenopatia nei bambini e la necessità di distinguere tra cause benigne e maligne, un approccio diagnostico rigoroso e sistematico è essenziale.

Il sistema linfatico della regione testa-collo comprende numerosi gruppi linfonodali superficiali e profondi, coinvolti nella risposta immunitaria locale a stimoli infettivi, infiammatori e neoplastici. Nei bambini, l'iperplasia linfonodale reattiva è comune, ma linfonodi persistenti, >2-3 cm, duri, aderenti o associati a sintomi sistemici devono essere considerati potenzialmente patologici.

La presentazione clinica varia in base all'eziologia. I seguenti elementi sono fondamentali nella valutazione:

- Caratteristiche della linfadenopatia
- Durata: persistente >4-6 settimane
- Dimensioni: >2 cm (soprattutto se in sede sovraclavare o retroauricolare)
- Consistenza: dura, fissa, non dolente
- Sintomi associati: febbre prolungata, sudorazioni notturne, calo ponderale (sintomi B)
- Sintomi sistemici: astenia, pallore, epatosplenomegalia, rash cutanei, alterazioni neurologiche (soprattutto in HLH o LCH)

L'approccio diagnostico appropriato necessita una anamnesi accurata:

- Durata e progressione della linfadenopatia/Contatti con animali, viaggi, esposizione a TBC/ Terapie precedenti (risposta ad antibiotici)/ Patologie sistemiche o immunodeficienze note
- Esame obiettivo: valutazione di tutti i distretti linfonodali, organomegalia, esame ORL completo, valutazione di segni di infezione locale o cutanei

Tra gli esami di laboratorio hanno particolare rilevanza tra gli esami:

- Emocromo con formula leucocitaria: possibile citopenia da infiltrazione midollare/leucocitosi sia reattiva che neoplastica
- VES, PCR: parametri infiammatori che orientano verso eziologia infettiva/infiammatoria
- LDH: elevata in linfomi ad alto turnover cellulare
- Sierologia virale (EBV, CMV, HIV), Toxoplasma, Bartonella, Quantiferon/Tuberculin skin test per la diagnosi differenziale con patologie infettive
- Ferritina, trigliceridi, fibrinogeno, alterati in caso di sindrome da attivazione macrofagica
- Immunofenotipo linfocitario, in caso di sospetta immunodeficienza o disordine linfoproliferativo

L'Imaging gioca un ruolo cruciale nella stadiazione permettendo la valutazione della localizzazione, delle dimensioni e della estensione oltre alla definizione della risposta in corso di trattamento

Ecografia linfonodale: costituisce la prima valutazione non invasiva per la identificazione dei linfonodi patologici che sono solitamente rotondi, ipoecogeni, con assenza di ilo centrale e presenza di vascolarizzazione periferica.

TC e RMN: sono utili per masse profonde o in sede retrofaringea/mediastinica valutando in modo più preciso e non operatore-dipendente l'estensione e il coinvolgimento di strutture contigue, osseo o linfonodale esteso.

PET-CT: costituisce ormai una metodica indispensabile nella stadiazione dei linfomi evidenziando il coinvolgimento sistemico (gold standard nella stadiazione del linfoma di Hodgkin).

Biopsia linfonodale:

La diagnosi definitiva richiede l'esame istopatologico. La biopsia escissionale è preferibile all'agoaspirato, in quanto permette una valutazione completa dell'architettura linfonodale, immunoistochimica e genetica. L'agobiopsia costituisce una possibile alternativa in particolare in caso di masse mediastiniche o localizzazioni parenchimali che necessiterebbero interventi maggiori con la conseguente necessità di maggiori tempi di attesa per garantire la cicatrizzazione prima di iniziare il trattamento chemioterapico. In alcuni casi particolari anche la valutazione citologica dei versamenti (pleurico, pericardico, ascitico) può essere diagnostica, come ad esempio in caso di diagnosi di linfoma linfoblastico, permettendo di evitare l'anestesia generale e il conseguente rischio di complicanze respiratorie fatali.

Indicazioni alla biopsia:

- Linfadenopatia persistente >6 settimane
- Massa >2-3 cm, dura, fissa, indolente
- Sede atipica (sopraclaveare, retroauricolare)
- Sintomi sistemici associati
- Assenza di risposta alla terapia antibiotica empirica.

Caratteristiche chiave nella diagnosi differenziale:

Nel contesto testa-collo, la topografia linfonodale può orientare: le linfadenopatie anteriori cervicali sono più spesso infettive mentre la linfadenomegalia sovraclaveare o retroauricolare è maggiormente sospetta per neoplasie. Il coinvolgimento bilaterale suggerisce una infezione virale o patologia sistemica, mentre l'evidenza di una massa faringea o tonsillare asimmetrica deve orientare su un possibile linfoma extranodale. Anche la velocità di insorgenza è un criterio utile: una crescita rapida (giorni-settimane) orienta verso linfomi ad alto grado (es. Burkitt), mentre in caso di Linfoma di Hodgkin si assiste spesso a una crescita lenta (settimane-mesi).

TRATTAMENTO

Il trattamento delle patologie linfoproliferative del distretto testa-collo in età pediatrica richiede un approccio multidisciplinare, considerando l'eziologia, la natura benigna o

maligna della lesione, l'età del paziente e l'eventuale coinvolgimento sistemico. Le forme benigne, come le linfadeniti reattive, sono le più comuni nei bambini. Si sviluppano spesso in risposta a infezioni (batteriche o virali) delle alte vie respiratorie. Il trattamento è solitamente conservativo.

Osservazione clinica

Terapia antibiotica, se c'è sospetto batterico.

Follow-up ecografico, se i linfonodi persistono oltre 4-6 settimane o mostrano caratteristiche sospette.

In alcuni casi, quando la linfadenopatia non si risolve o mostra crescita progressiva, si procede con biopsia escissionale per escludere una patologia neoplastica.

In caso di patologie linfoproliferative maligne (linfoma di Hodgkin e non Hodgkin), il trattamento prevede:

Chemioterapia: rappresenta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei linfomi pediatrici con schemi differenti a seconda del tipo di linfoma.

Radioterapia: usata in casi sempre più selezionati e con campi di irradiazione limitati, soprattutto nei linfomi di Hodgkin.

Immunoterapia o terapie mirate: costituiscono la maggiore innovazione in questo campo, utilizzate in modo individualizzato in base al sottotipo istologico e ai marcatori molecolari che la neoplasia esprime. Tale approccio ha infatti permesso di raggiungere progressi importanti grazie ad una maggiore efficacia e una minore tossicità.

Il trapianto di cellule staminali è riservato ai casi refrattari o recidivanti.

PROGNOSI

La prognosi delle malattie linfoproliferative del distretto testa-collo in età pediatrica è generalmente favorevole, soprattutto grazie ai progressi compiuti negli ultimi decenni nella diagnosi e nel trattamento di queste patologie.

Le forme benigne, come le linfadenopatie reattive legate a infezioni, sono le più comuni nei bambini e hanno nella maggior parte dei casi un decorso autolimitante. La prognosi è eccellente, con risoluzione spontanea o in seguito a terapia medica (antibiotica o antinfiammatoria), senza lasciare esiti a lungo termine. Solo raramente si possono osservare complicanze, come la formazione di ascessi, che comunque si risolvono con il trattamento adeguato.

Nel caso delle forme maligne, come i linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin, la prognosi è anch'essa molto migliorata, soprattutto se la malattia viene diagnosticata precocemente e trattata in centri specializzati in oncoematologia pediatrica. Il linfoma di Hodgkin, ad esempio, risponde molto bene alla chemioterapia/immunoterapia e, nei casi selezionati, alla radioterapia, con tassi di sopravvivenza a cinque anni superiori al 90%. Anche i linfomi non-Hodgkin, (linfoma di Burkitt, DLBCL, PMBCL) pur essendo molto aggressivi, sono altamente sensibili alla chemioterapia e presentano alti tassi di guarigione. La prognosi varia in base a diversi fattori, come il tipo e lo stadio del linfoma, la presenza di sintomi sistemici (febbre, sudorazione notturna, perdita di peso), la risposta iniziale alla terapia e l'eventuale coinvolgimento di altri organi oltre al collo. Nei casi più avanzati

o con recidive, il trattamento può essere più complesso, ma sono disponibili terapie di salvataggio, compresi i trapianti di cellule staminali e le nuove terapie biologiche (CAR-T, anticorpi monoclonali o biospecifici), che offrono ulteriori possibilità di cura.

In conclusione, grazie all'elevata efficacia dei protocolli terapeutici moderni e all'approccio multidisciplinare, la prognosi delle malattie linfoproliferative del collo in età pediatrica è oggi positiva nella maggior parte dei casi. Rimane comunque fondamentale il follow-up a lungo termine, non solo per escludere recidive, ma anche per monitorare eventuali effetti tardivi delle terapie sull'organismo in crescita.

CONCLUSIONI

Le malattie linfoproliferative del collo in età pediatrica sono per lo più benigne e autolimitanti, ma è essenziale riconoscere i segni che possono indicare una forma maligna, soprattutto per avviare un trattamento tempestivo e migliorare la prognosi. L'approccio deve essere sempre multidisciplinare, coinvolgendo pediatri, ematologi, otorinolaringoiatri e radiologi, per una gestione efficace e completa del piccolo paziente.

Bibliografia

1. Auerbach, A., Schmieg, J. J., & Aguilera, N. S. (2021) Pediatric lymphoid and histiocytic lesions in the head and neck *Head and Neck Pathology* 15(1) 41–58 <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01216-z>
2. Saatci, D., Zhu, C., Harnden, A., & Okike, I. (2024) Presentation of B-cell lymphoma in childhood and adolescence a systematic review and meta-analysis *BMC Cancer* 24(1) 374 <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12372-w>
3. Kowal, M., Medeiros, L. J., & Vega, F. (2024) Pediatric lymphomas overview and diagnostic challenges *Virchows Archiv* <https://doi.org/10.1007/s00428-024-03980-9>
4. Magrath, I., & Sandlund, J. T. (2023) Non-Hodgkin lymphomas in children *Cancer Treatment and Research Communications* 35 100652 <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100652>
5. Tralongo, P., Bakacs, A., & Larocca, L. M. (2024) EBV-related lymphoproliferative diseases a review in light of new classifications *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 16(1) e2024042 <https://doi.org/10.4084/mjh.2024.042>
6. Romero, A. A., & Lee, M. T. (2025) Multisite head and neck pediatric PTLD a case report *Clinical Case Reports* 13(3) e11825 <https://doi.org/10.1002/ccr3.11825>
7. Alnemri, A. M., & Aldawsari, M. (2022) Extra-nodal lymphomas of the head and neck and oral cavity a retrospective study *Current Oncology* 29(10) 7667–7678 <https://doi.org/10.3390/curroncol29100602>
8. Yamada, M., L'Huillier, A. G., & Green, M. (2024) A focused review of Epstein-Barr virus infections and PTLD in pediatric transplant recipients *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 13(Suppl 1) S31–S39 <https://doi.org/10.1093/jpids/piad075>

CAPITOLO 22

Tumori Secondari a Trattamenti Immunosoppressivi, Radioterapici e Chemioterapici

Tumori Secondari a Trattamenti Immunosoppressivi, Radioterapici e Chemioterapici (<i>Angela Mastronuzzi, Giacomina Megaro, Roberta Forestiero</i>)	415
Introduzione	415
Epidemiologia	416
Eziopatogenesi	418
Tipologie di Tumori	420
Quadro Clinico	422
Diagnostica	424
Terapia	426
Follow-up	428
Conclusioni	430
Bibliografia	432

TUMORI SECONDARI A TRATTAMENTI IMMUNOSOPPRESSIVI, RADIOTERAPICI E CHEMIOTERAPICI

Angela Mastronuzzi^{1,2}, Giacomina Megaro¹, Roberta Forestiero¹

¹ *Area Clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Ematopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

² *Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore*

INTRODUZIONE

Negli ultimi quarant'anni, i progressi diagnostici e terapeutici in oncologia pediatrica hanno trasformato molte neoplasie maligne in patologie croniche curabili, con tassi di sopravvivenza a 5 anni che oggi superano l'85%. Parallelamente, tuttavia, è emerso un nuovo paradigma clinico: la gestione delle complicanze tardive dei trattamenti antineoplastici, tra cui i tumori secondari maligni, noti come *Second Malignant Neoplasms* (SMN). Queste neoplasie rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità a lungo termine nei sopravvissuti al cancro in età pediatrica.

La crescente attenzione verso gli effetti tardivi è stata favorita da grandi studi longitudinali e registri internazionali come il Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), il Children's Oncology Group (COG) e il consorzio europeo ERN GENTURIS, che hanno permesso di quantificare il rischio cumulativo di sviluppare una SMN e di identificare i principali fattori predisponenti. Secondo i dati più recenti, circa il 7–10% dei sopravvissuti a tumori pediatrici svilupperà una seconda neoplasia nel corso della vita, con incidenza maggiore tra coloro che hanno ricevuto radioterapia cranica o cervicale, chemioterapia con agenti alchilanti o topoisomerasi II-inibitori, o trattamenti immunosoppressivi prolungati dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Il distretto testa-collo, che comprende il sistema nervoso centrale (SNC), le ossa cranio-facciali, la tiroide, le ghiandole salivari, le mucose e la cute irradiata, è una delle sedi più frequentemente interessate dalle SMN in età pediatrica. La vulnerabilità di quest'area è legata alla sua elevata radiosensibilità, alla complessità anatomica e alla ricca componente proliferativa e vascolare dei tessuti. Gli effetti combinati di radiazioni ionizzanti, chemioterapici citotossici e immunosoppressione possono indurre danni genotossici irreversibili, alterazioni epigenetiche e microambientali, che nel tempo promuovono l'instabilità genomica e la trasformazione neoplastica.

Nel distretto testa-collo, i tumori secondari comprendono principalmente gliomi e meningiomi radio-indotti, carcinomi tiroidei e delle ghiandole salivari, sarcomi ossei e dei tessuti molli cranio-facciali, e neoplasie linfoproliferative post-trapianto (PTLD) a localizzazione orofaringea. La latenza media varia da pochi anni per le neoplasie ematologiche a oltre due decenni per i tumori solidi radio-indotti. L'esordio può essere subdolo e spesso i sintomi si confondono con gli esiti tardivi del trattamento primario, rendendo complessa la diagnosi precoce.

Un ruolo cruciale è svolto anche dalla predisposizione genetica, che condiziona la sensibilità individuale agli effetti mutageni delle terapie. Mutazioni germinali in geni oncosoppressori e di riparazione del DNA, come *TP53*, *RB1*, *NF1*, *ATM* e *BRCA2*, amplificano il rischio di SMN, mentre sindromi ereditarie quali Li-Fraumeni, neurofibromatosi di tipo 1, retinoblastoma familiare e CMMRD predispongono a neoplasie multiple dopo esposizione a radiazioni o agenti alchilanti. Nei soggetti portatori di tali sindromi, anche dosi terapeutiche considerate sicure possono indurre carcinogenesi secondaria precoce.

Sebbene le tecniche terapeutiche abbiano subito un'evoluzione significativa – con l'introduzione di radioterapie conformazionali, protonterapia e protocolli chemioterapici a intensità ridotta – i tumori secondari del distretto testa-collo restano una sfida complessa. Essi richiedono un approccio integrato che includa la prevenzione del danno cumulativo, la sorveglianza clinico-radiologica mirata e la personalizzazione del follow-up in base ai fattori di rischio genetici e iatrogeni.

Il presente capitolo analizza in modo sistematico gli aspetti epidemiologici, eziopatogenetici, clinici e terapeutici dei tumori secondari pediatrici che coinvolgono il distretto testa-collo in seguito a trattamenti chemioterapici, radioterapici e immunosoppressivi, con l'obiettivo di delineare strategie di diagnosi precoce, gestione integrata e sorveglianza a lungo termine nei sopravvissuti a neoplasie infantili.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza dei tumori secondari maligni (SMN) nel distretto testa-collo dei sopravvissuti a neoplasie pediatriche è strettamente correlata ai protocolli terapeutici utilizzati, all'età alla diagnosi, alla durata del follow-up e alla predisposizione genetica individuale. Le evidenze epidemiologiche raccolte negli ultimi vent'anni dimostrano che i tumori secondari rappresentano la principale causa di mortalità tra i lungo-sopravvissuti oncologici pediatrici.

Incidenza e rischio cumulativo

Nei registri internazionali di sopravvissuti a tumori infantili, come il Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) e il Children's Oncology Group (COG), il rischio cumulativo di sviluppare una SMN oscilla tra il 7 e il 10% a 30 anni dalla diagnosi iniziale.

Le sedi più frequentemente coinvolte nel distretto testa-collo sono la tiroide e il sistema nervoso centrale (SNC), seguite da ghiandole salivari, ossa cranio-facciali e mucose orofaringee.

Circa un terzo di tutte le SMN nei sopravvissuti pediatrici interessa quest'area anatomica, con una latenza media che varia da 10 a 20 anni a seconda del tipo di trattamento e del tessuto coinvolto.

L'analisi di coorti internazionali ha permesso di delineare le tendenze temporali.

Nel Children's Oncology Group trial su 1.711 bambini trattati per linfoma di Hodgkin, l'incidenza a 10 anni di SMN è stata dell'1,3%, con predominanza di leucemie mieloidi, sarcomi e carcinomi solidi a localizzazione cervicale o cranica.

Uno studio turco prospettico su 1.799 pazienti pediatrici ha invece riportato un'incidenza

cumulativa del 4% a 10 anni e del 18% a 20 anni, con preponderanza di tumori tiroidei e neoplasie del SNC.

Nei tumori cerebrali pediatrici trattati con radioterapia, la cumulativa a 25 anni raggiunge circa il 4%, con un picco nei pazienti irradiati prima dei 7 anni di età e con dosi superiori ai 45–50 Gy.

Distribuzione per tipo di trattamento

Tra i fattori di rischio terapeutici, la radioterapia rappresenta la causa principale.

Le neoplasie radio-indotte del distretto testa-collo – soprattutto meningiomi, gliomi, carcinomi tiroidei e sarcomi ossei cranio-facciali – costituiscono la forma più documentata di SMN nei bambini trattati per tumori solidi o leucemie.

Il rischio è dose-dipendente, con soglie di comparsa superiori a 10–20 Gy per il SNC e 15–25 Gy per la tiroide, mentre per le ghiandole salivari la sensibilità si manifesta già a dosi inferiori.

La chemioterapia contribuisce attraverso meccanismi mutageni diretti e sinergici con la radiazione.

Gli agenti alchilanti (ciclofosfamide, ifosfamide, procarbazina) e gli inibitori della topoisomerasi II (etoposide, doxorubicina) sono stati associati a un aumento significativo di sarcomi cranio-facciali e neoplasie ossee nelle aree irradiate, spesso con latenza più breve rispetto alle forme radio-indotte.

Nei pazienti trattati con trapianto allogenico e immunosoppressione cronica, l'uso di calcineurina-inibitori e anticorpi monoclonali è correlato all'insorgenza di linfomi e PTLD orofaringei, in alcuni casi a meno di tre anni dal trapianto.

Età, sesso e suscettibilità genetica

L'età al momento del trattamento influisce in modo decisivo sul rischio.

L'irradiazione cranica in bambini sotto i 5–7 anni aumenta di oltre cinque volte la probabilità di sviluppare un meningioma o un glioma radio-indotto rispetto agli adolescenti.

Il sesso femminile mostra una maggiore predisposizione ai tumori tiroidei e meningiomi, mentre il sesso maschile risulta più esposto ai sarcomi cranio-facciali e alle PTLD.

La suscettibilità genetica è un determinante cruciale.

Le mutazioni germinali nei geni TP53 (Li-Fraumeni), NF1, RB1 e nei geni del mismatch repair (PMS2, MSH2, MLH1) aumentano esponenzialmente il rischio di tumori solidi radio-indotti.

In particolare, nei portatori di sindrome di Li-Fraumeni, la radioterapia al distretto testa-collo può triplicare l'incidenza di sarcomi e carcinomi multipli rispetto ai non portatori.

Tendenze temporali e impatto delle nuove tecnologie

Negli ultimi due decenni si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di SMN grazie all'introduzione di strategie terapeutiche mirate a contenere la tossicità:

- diminuzione delle dosi cumulative di radiazioni;
- impiego di radioterapia conformazionale e protonterapia;

- personalizzazione dei protocolli chemioterapici;
- sorveglianza genetica nei soggetti predisposti.

Nonostante ciò, le SMN restano una complicanza clinicamente rilevante, in particolare nei pazienti trattati nei primi anni di vita. Le coorti moderne evidenziano che, pur riducendosi la frequenza assoluta, la sopravvivenza prolungata comporta un aumento relativo del rischio nel lungo termine, con casi che possono insorgere anche oltre i trent'anni dal trattamento primario.

EZIOPATOGENESI

La genesi dei tumori secondari nel distretto testa-collo è un processo multifattoriale e complesso, che deriva dall'interazione tra danno genotossico iatrogeno, predisposizione genetica individuale e alterazioni dell'ambiente tissutale e immunitario indotte dalle terapie oncologiche. I principali meccanismi patogenetici riconosciuti comprendono l'azione delle radiazioni ionizzanti, degli agenti chemioterapici citotossici e dell'immunosoppressione cronica.

Danno da radiazioni ionizzanti

Le radiazioni ionizzanti inducono rotture a doppio filamento del DNA, delezioni cromosomiche e riarrangiamenti strutturali che compromettono geni oncosoppressori come *TP53*, *RB1*, *NF2*, *CDKN2A* e *ATM*.

In particolare, nei meningiomi e gliomi radio-indotti, studi genomici hanno identificato profili mutazionali specifici con mutazioni a carico di *TERT*, *NF2* e *CDKN2A/B*, e perdita eterozigote di regioni cromosomiche 1p e 9q.

La cascata di danno comporta una instabilità genomica progressiva, accompagnata da stress ossidativo cronico e alterazioni epigenetiche, con ipermetilazione dei promotori genici e modificazioni della cromatina che contribuiscono alla trasformazione neoplastica. La relazione tra dose e rischio è non lineare: a basse dosi (<10 Gy) prevalgono mutazioni puntiformi e instabilità microsatellitare, mentre dosi più elevate (>30–40 Gy) producono delezioni estese e aberrazioni cromosomiche complesse.

L'età pediatrica amplifica la suscettibilità al danno radiogeno, poiché le cellule progenitrici del SNC, della tiroide e delle ghiandole salivari presentano un elevato indice mitotico e una minore efficienza dei sistemi di riparazione del DNA.

Danno da chemioterapia citotossica

Le molecole alchilanti, come ciclofosamide, ifosfamide e procarbazona, producono cross-linking intercatena e addotti covalenti sul DNA, determinando mutazioni fisse nei geni oncosoppressori e nelle vie di segnalazione proliferativa.

Gli inibitori della topoisomerasi II, come etoposide e doxorubicina, inducono traslocazioni bilanciate a carico dei geni *MLL*, *RUNX1* e *PML-RARA* e promuovono la carcinogenesi in tessuti ad alto turnover, come le mucose del cavo orale e le ghiandole salivari.

Nel distretto testa-collo, la chemioterapia agisce anche in sinergia con la radioterapia, amplificando gli effetti mutageni delle radiazioni e alterando i meccanismi di riparazione

del DNA.

È stato osservato che l'associazione tra radiazioni e ciclofosfamide aumenta il rischio di sarcomi cranio-facciali e carcinomi salivari, mentre l'uso prolungato di doxorubicina o ifosfamide può anticipare la comparsa di tumori radioindotti.

Questa sinergia è particolarmente rilevante nei pazienti trattati in età precoce, quando le cellule staminali tessutali sono ancora in fase di maturazione.

Immunosoppressione e disregolazione immunitaria

L'immunosoppressione cronica, i farmaci antirigetto e le terapie biologiche rappresentano un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di tumori secondari, in particolare di tipo linfoproliferativo.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche o terapie immunosoppressive prolungate (come inibitori della calcineurina, corticosteroidi o anticorpi monoclonali), si osserva una riduzione della sorveglianza linfocitaria e un aumento della riattivazione del virus di Epstein-Barr (EBV).

Questo favorisce la comparsa di neoplasie linfoproliferative post-trapianto (PTLD) a carico dell'orofaringe, delle tonsille e delle ghiandole salivari.

Il meccanismo principale è l'espansione clonale di linfociti B EBV-positivi, favorita da una risposta T citotossica inefficace e da uno squilibrio citochinico cronico.

Oltre alle PTLD, l'immunosoppressione prolungata può favorire la persistenza di stati infiammatori cronici e modificazioni del microambiente tissutale che contribuiscono alla progressione di lesioni precancerose del cavo orale e delle ghiandole salivari.

In alcuni casi, l'impiego di immunoterapie innovative – come inibitori dei checkpoint immunitari o cellule CAR-T – è stato associato, in pazienti geneticamente predisposti, a fenomeni di disregolazione immunitaria secondaria che potrebbero aumentare il rischio di SMN, sebbene tale correlazione necessiti ancora di conferme a lungo termine.

Predisposizione genetica e interazione gene-ambiente

La predisposizione genetica gioca un ruolo cardine nel modulare la risposta ai trattamenti oncologici e nel determinare la vulnerabilità alla carcinogenesi secondaria.

Nei portatori di mutazioni germinali in TP53 (sindrome di Li-Fraumeni), NF1 (neurofibromatosi tipo 1), RB1 (retinoblastoma ereditario) e nei geni del mismatch repair (*MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6*), il rischio di SMN aumenta in modo esponenziale.

In particolare, i soggetti con mutazioni in *TP53* e *RB1* mostrano una spiccata sensibilità alle radiazioni, con comparsa precoce di sarcomi e carcinomi multipli nel distretto testa-collo.

La presenza di varianti polimorfiche nei geni della riparazione del DNA (*XRCC1*, *ATM*) e del metabolismo dei farmaci (*GSTP1*, *CYP2E1*) contribuisce ulteriormente alla variabilità interindividuale del rischio.

Ruolo del microambiente tissutale

Oltre ai meccanismi genetici, il microambiente locale gioca un ruolo cruciale nella carcinogenesi secondaria.

La radioterapia e la chemioterapia determinano fibrosi, ischemia cronica e infiammazione persistente, con attivazione di vie di segnalazione pro-oncogeniche come NF- κ B, STAT3 e TGF- β .

Queste modificazioni microambientali, insieme all'accumulo di cellule senescenti e all'alterazione del microbiota locale, creano un contesto pro-tumorigenico che favorisce la progressione neoplastica nelle aree irradiate o danneggiate.

TIPOLOGIE DI TUMORI

I tumori secondari che interessano il distretto testa-collo nei pazienti pediatrici sopravvissuti a neoplasie maligne primarie costituiscono un gruppo eterogeneo per istologia, latenza e comportamento clinico. Le principali categorie comprendono le neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC), i carcinomi tiroidei e delle ghiandole salivari, i sarcomi ossei e dei tessuti molli cranio-facciali, e le neoplasie linfoproliferative post-trapianto (PTLD).

Tumori del sistema nervoso centrale

Le neoplasie secondarie del SNC rappresentano la forma più frequente di tumori solidi radio-indotti nei bambini trattati con radioterapia cranica o craniospinale.

I meningiomi radio-indotti si manifestano generalmente dopo un periodo di latenza di 10–25 anni, con incidenza crescente a distanza dal trattamento. Si presentano più spesso come lesioni solitarie, ben circoscritte, ma nei soggetti irradiati in età precoce possono assumere un andamento multifocale. Dal punto di vista molecolare, questi tumori presentano perdita di eterozigosi nel cromosoma 22q e mutazioni di *NF2* o *TERT*, caratteristiche distintive delle forme post-radiazione.

I gliomi radio-indotti, tipicamente astrocitomi anaplastici o glioblastomi, insorgono entro 8–15 anni dalla radioterapia e si localizzano in corrispondenza dei campi irradiati. La loro patogenesi è legata a mutazioni di *TP53*, amplificazioni di *EGFR* e perdita di *CDKN2A/B*. A differenza dei gliomi de novo, quelli radio-indotti hanno un comportamento più aggressivo e prognosi sfavorevole, con scarsa risposta ai trattamenti convenzionali.

Carcinomi tiroidei secondari

Il carcinoma papillare della tiroide rappresenta il tumore secondario più comune nel distretto testa-collo nei pazienti pediatrici precedentemente trattati per neoplasia. L'esposizione a radiazioni ionizzanti, anche a basse dosi (10–20 Gy), costituisce il principale fattore di rischio, con latenza media di 8–20 anni.

Il rischio aumenta nei soggetti irradiati per linfomi mediastinici, leucemie o tumori del SNC. I carcinomi tiroidei radio-indotti mostrano un'elevata frequenza di riarrangiamenti *RET/PTC* e mutazioni di *BRAF V600E*, che ne caratterizzano la genesi post-radiazione. Dal punto di vista clinico, questi tumori si manifestano come noduli tiroidei singoli o multifocali, talora associati a linfadenopatia cervicale. Nonostante la loro origine iatrogena, la prognosi è eccellente, con sopravvivenza superiore al 95% a 10 anni grazie alla diagnosi precoce e all'efficacia della chirurgia e della terapia radiometabolica. Tuttavia,

la possibilità di recidive locali e di lesioni multicentriche richiede un follow-up continuo e prolungato.

Tumori delle ghiandole salivari

Le neoplasie maligne delle ghiandole salivari, in particolare i carcinomi mucoepidermoidi e adenoido-cistici, rappresentano un raro ma tipico effetto tardivo della radioterapia cranio-cervicale.

Possono insorgere 10–20 anni dopo l'irradiazione, con maggiore incidenza nei pazienti trattati per linfoma di Hodgkin o leucemia linfoblastica acuta. La loro genesi è correlata a riarrangiamenti genici specifici, come *CRTC1-MAML2*, e a mutazioni di *NOTCH1* e *MYB*.

Dal punto di vista clinico, queste neoplasie si presentano con tumefazione indolente delle ghiandole parotide o sottomandibolare, talora accompagnata da dolore o parestesia. Pur mostrando crescita lenta, possono recidivare localmente o metastatizzare per via linfatica, imponendo una gestione chirurgica radicale seguita da radioterapia mirata con tecniche conformazionali o protoniche.

Sarcomi cranio-facciali e dei tessuti molli

I sarcomi radio-indotti costituiscono un gruppo eterogeneo di tumori mesenchimali, comprendente osteosarcomi, condrosarcomi e rabdomiosarcomi.

Queste neoplasie derivano dai tessuti irradiati del massiccio facciale, delle ossa mascellari e della mandibola, con latenza media di 8–12 anni.

L'incidenza è maggiore nei pazienti sottoposti a radioterapia ad alte dosi (>50 Gy) o a combinazioni con chemioterapici alchilanti.

I sarcomi post-radiazione sono spesso aggressivi, con margini infiltranti e tendenza alla recidiva precoce. Dal punto di vista molecolare, mostrano mutazioni di *TP53* e *RB1* e alterazioni cromosomiche multiple, segno di instabilità genomica estesa. Nei portatori di sindromi ereditarie come Li-Fraumeni o retinoblastoma familiare, la suscettibilità è particolarmente elevata, e il rischio cumulativo può superare di tre volte quello dei non predisposti.

Neoplasie linfoproliferative post-trapianto (PTLD)

Le PTLD rappresentano un gruppo di neoplasie secondarie che si sviluppano in corso di immunosoppressione cronica dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche o d'organo solido.

Nel distretto testa-collo, queste lesioni coinvolgono frequentemente tonsille, orofaringe e ghiandole salivari. La maggior parte dei casi è correlata all'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), che induce la proliferazione monoclonale di linfociti B in un contesto di deficit della sorveglianza immunitaria.

Clinicamente, le PTLD possono presentarsi con tumefazioni tonsillari o parotidiche, linfadenopatia cervicale, febbre e sintomi sistemici. La latenza è breve, in genere compresa tra 6 mesi e 3 anni dal trapianto. La regressione può talvolta avvenire con la sola riduzione dell'immunosoppressione, ma le forme monomorfe richiedono terapia

con anticorpi monoclonali anti-CD20 o chemioterapia combinata.

Le differenti tipologie di tumori secondari del distretto testa-collo condividono dunque una comune origine iatrogena ma si distinguono per istogenesi, latenza, comportamento clinico e prognosi. La loro identificazione precoce e la caratterizzazione molecolare sono fondamentali per definire strategie terapeutiche mirate e per modulare il rischio nei soggetti sopravvissuti a tumore in età pediatrica.

QUADRO CLINICO

Il quadro clinico dei tumori secondari del distretto testa-collo nei pazienti pediatrici sopravvissuti a neoplasie primarie è estremamente variabile e dipende dalla sede anatomica, dall'istotipo e dal tempo di latenza rispetto al trattamento.

La presentazione può essere subdola, con sintomi aspecifici che spesso si sovrappongono agli esiti tardivi della radioterapia o della chirurgia, ritardando la diagnosi. La conoscenza delle modalità di esordio è dunque essenziale per la sorveglianza clinica e radiologica di questi pazienti.

Tumori del sistema nervoso centrale

Le neoplasie secondarie del SNC, in particolare meningiomi e gliomi, si manifestano solitamente molti anni dopo la terapia primaria.

I meningiomi radio-indotti presentano un decorso indolente e si evidenziano clinicamente con cefalea cronica, deficit neurologici focali, crisi epilettiche o segni di ipertensione endocranica. Nei casi multifocali, possono associarsi disturbi cognitivi o alterazioni del comportamento.

I gliomi post-radiazione, al contrario, hanno un andamento più aggressivo, con esordio rapido di deficit motori, alterazioni visive o del linguaggio e progressione neurologica in pochi mesi.

Spesso i sintomi si confondono con complicanze tardive della radioterapia (leucoencefalopatia, necrosi radiondotta), rendendo necessario un approccio diagnostico integrato con imaging avanzato.

Carcinomi tiroidei secondari

Il carcinoma papillare della tiroide post-radiazione si presenta nella maggior parte dei casi come nodulo cervicale indolente, a crescita lenta, spesso rilevato incidentalmente durante il follow-up ecografico.

Nei pazienti irradiati in età pediatrica, la tiroide mostra frequentemente una morfologia multinodulare, e la distinzione tra noduli benigni e maligni può risultare complessa.

Segni clinici suggestivi di malignità includono consistenza aumentata, fissità, disfonia, disfagia o linfadenopatia laterocervicale.

Nelle forme multifocali o bilaterali, l'interessamento linfonodale è comune, ma la prognosi resta eccellente con un trattamento chirurgico adeguato e terapia radiometabolica.

Tumori delle ghiandole salivari

Le neoplasie secondarie delle ghiandole salivari, soprattutto i carcinomi mucoepidermoidi e adenoido-cistici, si manifestano con tumefazione progressiva, indolente, della regione parotidea o sottomandibolare, che può essere erroneamente interpretata come fibrosi post-radioterapica.

Sintomi di dolore, ipoestesia o paralisi facciale possono indicare un'infiltrazione perineurale.

Le lesioni sono spesso di piccole dimensioni alla diagnosi, ma tendono a recidivare localmente nel tempo. In rari casi, possono metastatizzare ai linfonodi cervicali o ai polmoni.

Sarcomi cranio-facciali e dei tessuti molli

I sarcomi post-radiazione del massiccio facciale presentano una sintomatologia variabile a seconda della sede.

I sarcomi ossei (osteosarcomi e condrosarcomi) insorgono con dolore localizzato, tumefazione, deformità ossea o limitazione dell'apertura orale, talora accompagnati da parestesie o instabilità dentale.

Le forme dei tessuti molli, come rabdomiosarcoma o fibrosarcoma, si presentano come lesioni espansive sottocutanee o mucose, di consistenza dura, poco mobili e scarsamente dolenti.

A causa della pregressa irradiazione e della complessità anatomica, la diagnosi differenziale con le alterazioni cicatriziali o fibrotiche può risultare difficile e richiede imaging dedicato.

Neoplasie linfoproliferative post-trapianto (PTLD)

Le PTLD a localizzazione testa-collo si presentano tipicamente entro 2–3 anni dal trapianto, ma possono insorgere anche più tardivamente in caso di immunosoppressione cronica.

Il quadro clinico comprende aumento volumetrico delle tonsille o delle ghiandole salivari, linfoadenopatia cervicale, febbre persistente, perdita di peso e sintomi sistemici da iperattività linfocitaria.

La mucosa orofaringea può apparire iperemica, ulcerata o infiltrata da masse friabili.

Nei casi localizzati, i sintomi possono regredire dopo la riduzione dell'immunosoppressione, mentre le forme monomorfe o EBV-negative richiedono trattamento specifico con anticorpi monoclonali anti-CD20 o chemioterapia sistemica.

Aspetti comuni e criticità diagnostiche

Un elemento comune a tutte le SMN del distretto testa-collo è la latenza prolungata e l'esordio in sedi precedentemente irradiate o sottoposte a chirurgia.

Molti pazienti presentano esiti cicatriziali, alterazioni anatomiche o deficit funzionali dovuti alle terapie pregresse, che possono mascherare l'insorgenza di nuove lesioni.

La comparsa di sintomi nuovi o progressivi – dolore, tumefazione, deficit nervosi cranici, disfonia o disfagia – deve sempre indurre a sospetto clinico e ad approfondimento tempestivo.

Nei bambini e giovani adulti guariti da tumori, la consapevolezza dei segni precoci di neoplasia secondaria da parte del medico curante, dell'oncologo e del paziente stesso rappresenta un elemento determinante per una diagnosi precoce e per migliorare la prognosi complessiva.

DIAGNOSTICA

La diagnosi dei tumori secondari nel distretto testa-collo rappresenta una sfida clinica complessa, poiché le neoplasie insorgono in aree già sottoposte a interventi chirurgici, radioterapia o chemioterapia, spesso con alterazioni anatomiche e fibrosi post-attiniche che possono mascherare i segni precoci.

Un approccio diagnostico sistematico, multimodale e personalizzato è essenziale per distinguere le lesioni benigne post-terapia dalle recidive o dai tumori secondari.

Anamnesi e valutazione clinica

La diagnosi inizia con una valutazione anamnestica approfondita, comprendente il tipo di tumore primario, i protocolli terapeutici utilizzati (dosi cumulative di radiazioni e farmaci), l'età al trattamento e l'eventuale presenza di predisposizione genetica.

L'esame obiettivo del distretto testa-collo deve essere eseguito con particolare attenzione alle zone irradiate o cicatriziali, includendo palpazione tiroidea, esplorazione delle ghiandole salivari, valutazione neurologica e ispezione delle mucose orofaringee.

Segni clinici di allarme comprendono nuove tumefazioni, alterazioni della motilità facciale, disfonia, disfagia, dolore neuropatico o deficit cranici progressivi.

Imaging radiologico

Le tecniche di imaging costituiscono il pilastro della diagnosi precoce e del follow-up dei tumori secondari.

La risonanza magnetica (RM) è l'esame di scelta per lo studio delle lesioni del SNC e delle regioni cranio-facciali, poiché consente di differenziare la recidiva tumorale da necrosi radio-indotta o fibrosi post-attinica.

Sequenze avanzate come DWI (diffusion-weighted imaging) e perfusione RM migliorano la capacità discriminante tra tessuto neoplastico attivo e aree di alterata permeabilità vascolare.

La tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione è utile per lo studio delle ossa cranio-facciali e per la pianificazione chirurgica dei sarcomi o delle lesioni osteoblastiche radio-indotte.

La PET/CT con 18F-FDG riveste un ruolo complementare, soprattutto per le lesioni metaboliche attive, i carcinomi tiroidei non captanti e le PTLT.

In questi casi, la PET può identificare focolai multipli o metastasi occulte e orientare la biopsia verso le aree di maggiore attività metabolica.

Nei pazienti pediatrici, tuttavia, l'impiego della PET deve essere bilanciato con la necessità di limitare la dose di radiazioni cumulative, privilegiando protocolli a bassa esposizione o alternativamente PET/RM.

Diagnostica citologica e istologica

La conferma diagnostica è ottenuta mediante biopsia mirata, preferibilmente ecoguidata o stereotassica, in funzione della localizzazione.

Per i noduli tiroidei sospetti, la agoaspirazione (FNAB) è la metodica di prima scelta, integrata da analisi citomorfologica e immunocitochimica.

Nelle lesioni salivari e dei tessuti molli, l'ago-biopsia core consente di ottenere campioni rappresentativi per analisi istologica e molecolare.

Nel SNC, la biopsia è indicata solo quando l'imaging non consente diagnosi certa, data la frequente multifocalità dei meningiomi radio-indotti e la complessità chirurgica delle aree irradiate.

L'analisi istologica deve sempre includere lo studio immunoistochimico e molecolare.

Nei meningiomi post-radiazione, l'espressione ridotta di *NF2* e la perdita del cromosoma 22 sono frequenti; nei carcinomi tiroidei, la ricerca di mutazioni *BRAF V600E* e riarrangiamenti *RET/PTC* ha valore diagnostico e prognostico; nei sarcomi, lo studio di *TP53*, *RB1* e *MDM2* aiuta a distinguere le forme radio-indotte dalle primitive.

Nel sospetto di PTLTD, l'ibridazione in situ per EBV (*EBER*) e l'immunofenotipo linfocitario (CD20, CD30, CD10, Ki-67) sono fondamentali per definire la tipologia e la prognosi.

Diagnostica molecolare e genetica

La caratterizzazione molecolare riveste un ruolo crescente nella diagnosi e nella stratificazione del rischio dei tumori secondari.

La ricerca di mutazioni germinali in geni di predisposizione come *TP53*, *NF1*, *RB1*, *ATM* e *BRCA2* è raccomandata nei pazienti che sviluppano neoplasie multiple o a insorgenza precoce.

Nei portatori di sindromi ereditarie (Li-Fraumeni, neurofibromatosi, retinoblastoma, CMMRD), la definizione del profilo genetico consente di personalizzare il follow-up e ridurre l'esposizione a terapie mutagene.

Inoltre, i test di metilazione del DNA e di instabilità microsatellitare (MSI) possono identificare precocemente la trasformazione neoplastica in aree irradiate o cicatriziali, anticipando l'esordio clinico.

Sorveglianza e diagnosi precoce

Data la lunga latenza delle SMN del distretto testa-collo, è fondamentale implementare programmi di sorveglianza a lungo termine.

Le linee guida internazionali (Children's Oncology Group, ERN GENTURIS, SIOP) raccomandano protocolli differenziati in base al rischio:

- Follow-up annuale con visita clinica e palpazione cervicale per tutti i pazienti irradiati.
- Ecografia tiroidea ogni 1–2 anni nei soggetti che hanno ricevuto >10 Gy sul collo o mediastino.
- RM cerebrale periodica nei pazienti irradiati al SNC prima dei 7 anni o con dosi >30 Gy.

- Valutazione otorinolaringoiatrica e imaging mirato in caso di tumefazioni, disfagia o sintomi cranici.

La diagnosi precoce si fonda sulla integrazione multidisciplinare di oncologi, radiologi, otorinolaringoiatri, endocrinologi e genetisti, con l'obiettivo di individuare tempestivamente lesioni precancerose o neoplastiche potenzialmente curabili.

TERAPIA

Il trattamento dei tumori secondari del distretto testa-collo in età pediatrica rappresenta una delle sfide più complesse dell'oncologia moderna.

A differenza delle neoplasie primitive, la gestione terapeutica deve tenere conto della pregressa esposizione a radiazioni e chemioterapici, del danno tissutale cumulativo e delle limitazioni funzionali legate agli esiti dei trattamenti iniziali.

L'obiettivo primario è il controllo oncologico con il minimo incremento di tossicità, privilegiando approcci multimodali personalizzati e, quando possibile, terapie mirate o conservative.

Principi generali di trattamento

Ogni decisione terapeutica deve essere basata su una valutazione multidisciplinare che includa oncologo pediatra, chirurgo testa-collo, radioterapista, neuroradiologo, genetista e riabilitatore.

È indispensabile stimare la tolleranza residua dei tessuti irradiati, il rischio di tossicità cumulativa e la presenza di eventuali mutazioni germinali che possano aumentare la sensibilità alle radiazioni o ai citotossici.

Nella maggior parte dei casi, il trattamento di una SMN deve mirare a una terapia curativa locale, con il minor impatto funzionale e una pianificazione che eviti sovrapposizioni dosimetriche o farmaci già impiegati in precedenza.

Chirurgia

La chirurgia rappresenta il cardine del trattamento per la maggior parte delle neoplasie secondarie del distretto testa-collo, quando tecnicamente fattibile e compatibile con la funzione.

- Tumori del SNC: la resezione chirurgica è indicata nei meningiomi singoli o sintomatici; nei casi multifocali o in aree critiche, si privilegia un approccio conservativo o stereotassico, integrato da radioterapia mirata.
- Carcinoma tiroideo: l'intervento standard è la tiroidectomia totale con eventuale dissezione linfonodale. Nei pazienti con malattia limitata e mutazioni a basso rischio (BRAF V600E), può essere considerata una tiroidectomia parziale.
- Neoplasie salivari: il trattamento è prevalentemente chirurgico, con parotidectomia totale o superficiale a margini liberi; l'eventuale coinvolgimento del nervo facciale impone decisioni condivise tra radicalità oncologica e conservazione funzionale.
- Sarcomi cranio-facciali: richiedono resezioni ampie, spesso in combinazione con ricostruzioni complesse; in caso di controindicazioni chirurgiche, si considerano approcci multimodali con protonterapia o chemioterapia.

- PTLD: la chirurgia è riservata a lesioni localizzate e resistenti alla terapia immunologica o farmacologica.

Le tecniche mini-invasive, la chirurgia robotica transorale (TORS) e le ricostruzioni microvascolari permettono oggi una migliore conservazione funzionale e riduzione delle sequele estetiche.

Radioterapia

La ri-irradiazione del distretto testa-collo deve essere valutata con estrema cautela, a causa della ridotta tolleranza tissutale e del rischio di necrosi radiondotta o secondi danni maligni.

Tuttavia, l'evoluzione tecnologica consente un impiego selettivo e più sicuro nei casi ad alto rischio o inoperabili.

- Le tecniche moderne come IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) e protonterapia permettono una distribuzione conformazionale della dose, riducendo l'esposizione ai tessuti sani residui.
- Nei meningiomi o gliomi residui, la protonterapia ha dimostrato un profilo di tossicità significativamente inferiore rispetto alla ri-irradiazione fotonica convenzionale.
- In caso di carcinomi tiroidei non operabili o recidivanti, la radioterapia esterna è riservata a situazioni selezionate, con intento palliativo o di controllo locoregionale.

Nei pazienti geneticamente predisposti (Li-Fraumeni, NF1, RB1), la radioterapia va evitata o sostituita da alternative non ionizzanti, poiché può moltiplicare il rischio di nuove SMN.

Terapie sistemiche

Le terapie sistemiche si differenziano in base all'istotipo e all'anamnesi terapeutica del paziente.

La scelta dei farmaci deve considerare la cumulativa precedente e la possibilità di tossicità cardiaca, renale o midollare.

- Nei sarcomi post-radiazione, la chemioterapia a base di ifosfamide e doxorubicina resta lo standard, sebbene l'efficacia sia inferiore rispetto alle forme primitive.
- Nei carcinomi tiroidei, la terapia radiometabolica con iodio-131 è indicata nei casi con captazione documentata; nelle forme refrattarie, possono essere utilizzati inibitori di tirosin-chinasi (sorafenib, lenvatinib).
- Le neoplasie salivari adenoido-cistiche recidivanti possono beneficiare di farmaci anti-angiogenetici o targetizzati (notch-inibitori, lenvatinib).
- Per le PTLD, il trattamento di prima linea è la riduzione dell'immunosoppressione seguita da rituximab; nelle forme aggressive, si impiegano regimi chemioterapici tipo CHOP modificati.

Le terapie a bersaglio molecolare e le immunoterapie di nuova generazione rappresentano opzioni emergenti in casi selezionati. In particolare, l'uso di inibitori di checkpoint immunitario (anti-PD1, anti-CTLA4) è oggetto di studio nei pazienti con SMN

refrattarie o non trattabili chirurgicamente, purché non vi sia rischio di autoimmunità grave o riattivazione virale.

Riabilitazione e gestione delle sequele

La gestione terapeutica dei tumori secondari non può prescindere dalla riabilitazione funzionale e dal supporto psicologico.

Le aree irradiate o operate nel distretto testa-collo richiedono interventi di logopedia, fisioterapia, terapia deglutitoria e supporto nutrizionale.

L'approccio deve essere centrato sulla qualità di vita, con il coinvolgimento di un team interdisciplinare che includa specialisti di chirurgia ricostruttiva, ortodonzia e nutrizione clinica.

Strategie terapeutiche personalizzate

La tendenza attuale è verso la personalizzazione terapeutica, basata su profili genetici e molecolari, sulla tolleranza residua e sui fattori di rischio cumulativi.

L'integrazione tra medicina di precisione, terapie mirate e tecniche radioterapiche avanzate consente di ottimizzare l'efficacia riducendo la tossicità.

In futuro, l'uso combinato di sequenziamento genomico, imaging funzionale e biopsia liquida potrebbe permettere una gestione più tempestiva e conservativa dei tumori secondari nel distretto testa-collo pediatrico.

FOLLOW-UP

Il follow-up dei pazienti pediatrici sopravvissuti a neoplasie maligne è un aspetto cruciale della medicina oncologica moderna.

Nei tumori secondari del distretto testa-collo, il monitoraggio deve essere personalizzato in base al tipo di trattamento ricevuto, all'età all'esposizione, alla sede irradiata e alla presenza di fattori genetici predisponenti.

L'obiettivo è identificare precocemente le alterazioni pre-neoplastiche o neoplastiche e prevenire l'esposizione aggiuntiva a terapie potenzialmente mutagene.

Principi generali

I programmi di sorveglianza devono essere strutturati secondo un modello multidisciplinare e a lungo termine, che coinvolga oncologi, endocrinologi, otorinolaringoiatri, radiologi, neuro-oncologi e genetisti.

La durata del follow-up deve estendersi per tutta la vita del paziente, poiché la latenza delle SMN può superare i 20–30 anni.

La frequenza delle visite e la scelta delle indagini dipendono dal profilo di rischio individuale, definito da:

- Dose cumulativa e volume irradiato.
- Tipo e durata della chemioterapia ricevuta.
- Presenza di mutazioni germinali predisponenti.
- Età al momento del trattamento.
- Esposizioni ambientali o abitudini di rischio (UV, fumo passivo, dieta).

Sorveglianza clinica

La valutazione clinica periodica deve essere eseguita almeno annualmente, con maggiore frequenza (ogni 6 mesi) nei primi 10 anni dopo il trattamento o in presenza di predisposizione genetica.

L'esame deve includere:

- Ispezione e palpazione del collo, delle ghiandole salivari e delle cicatrici chirurgiche.
- Valutazione neurologica per i sopravvissuti a tumori cerebrali irradiati.
- Esame otorinolaringoiatrico con fibroscopia naso-faringea nei pazienti sottoposti a radioterapia cranio-facciale o trapianto.
- Controllo della funzione endocrina tiroidea, con dosaggio periodico di TSH e FT4, data la frequente comparsa di ipotiroidismo subclinico post-radiazione.

L'educazione del paziente e della famiglia è fondamentale per riconoscere sintomi di allarme come disfonia, disfagia, cefalea persistente, tumefazioni cervicali, parestesie o deficit motori.

Sorveglianza strumentale e laboratoristica

Le indagini strumentali devono essere pianificate in base alla sede e alla dose di irradiazione:

- **Tiroide:** ecografia cervicale ogni 12–24 mesi per dosi superiori a 10–15 Gy; nei soggetti a rischio elevato (mutazioni *TP53*, *ATM*), la frequenza può essere annuale.
- **Sistema nervoso centrale:** RM cerebrale ogni 2–3 anni nei pazienti irradiati prima dei 7 anni o con dosi >30 Gy; follow-up più ravvicinato (annuale) in caso di predisposizione genetica o esiti neurologici.
- **Ghiandole salivari e ossa cranio-facciali:** ecografia o RM in caso di tumefazioni o dolore persistente; TC solo se necessario per definire l'estensione ossea.
- **Pazienti trapiantati:** monitoraggio EBV-DNA plasmatico periodico e visita ORL semestrale per identificare precocemente le PTLD.

Le indagini di laboratorio includono anche emocromo, markers infiammatori e ormonali e, nei pazienti con sindromi ereditarie, test genetici periodici per la ricerca di mutazioni emergenti o mosaicismi.

Sorveglianza genetica e counseling

Il counseling genetico è parte integrante del follow-up, soprattutto nei soggetti portatori di mutazioni germinali ad alta penetranza (*TP53*, *RB1*, *NF1*, *MMR*).

La consulenza deve essere offerta al momento della diagnosi del tumore primario e ripetuta in fase di follow-up, per aggiornare il rischio familiare e discutere eventuali misure di prevenzione.

Nei pazienti con predisposizione nota, si raccomanda di evitare l'uso di radioterapia, ridurre la chemioterapia cumulativa e preferire tecniche di imaging non ionizzanti (RM, ecografia).

L'identificazione precoce dei portatori consente inoltre l'inclusione in programmi di sorveglianza mirata, come quelli proposti dal protocollo *Toronto Li-Fraumeni*, che prevedono RM total-body annuale e RM encefalica semestrale.

Prevenzione e riduzione del rischio

La prevenzione dei tumori secondari nel distretto testa-collo si basa su strategie mirate a ridurre l'impatto delle esposizioni cumulative e a migliorare la resilienza tissutale.

Tra le principali misure raccomandate:

- Utilizzo di tecniche radioterapiche conformazionali o protoniche per minimizzare la dose ai tessuti sani.
- Limitazione delle dosi cumulative di chemioterapici alchilanti e topoisomerasi II-inibitori.
- Monitoraggio stretto nei pazienti sottoposti a trapianto o terapia immunosoppressiva.
- Adozione di stili di vita protettivi: alimentazione equilibrata, protezione UV, astensione dal fumo passivo e vaccinazione anti-HPV nei soggetti idonei.
- Sorveglianza multidisciplinare nei centri di riferimento per i survivorship programs pediatrici, in grado di integrare competenze oncologiche, endocrinologiche e psicologiche.

Transizione all'età adulta

Un aspetto spesso sottovalutato è la transizione dalla cura pediatrica a quella dell'adulto. Molti sopravvissuti perdono il contatto con il sistema di sorveglianza durante l'adolescenza o la giovane età adulta, fase in cui il rischio di SMN inizia ad aumentare. La creazione di clinic di transizione dedicate, coordinate tra oncologia pediatrica e medicina dell'adulto, è essenziale per garantire continuità assistenziale e prevenire diagnosi tardive.

La comunicazione al paziente del proprio rischio e l'empowerment nella gestione della salute a lungo termine sono parte integrante della strategia preventiva.

CONCLUSIONI

I tumori secondari del distretto testa-collo rappresentano una delle più rilevanti complicanze tardive della terapia oncologica in età pediatrica.

Essi costituiscono il prezzo biologico del successo terapeutico raggiunto negli ultimi decenni, con tassi di sopravvivenza a lungo termine ormai superiori all'85%. Tuttavia, la maggiore durata di vita dei pazienti sopravvissuti ha reso evidente il rischio cumulativo di neoplasie indotte da radiazioni, chemioterapici e immunosoppressione prolungata.

Le forme più comuni — meningiomi e gliomi radio-indotti, carcinomi tiroidei e salivari, sarcomi cranio-facciali e neoplasie linfoproliferative post-trapianto — condividono un'eziopatogenesi multifattoriale basata su danno genotossico, instabilità genomica e predisposizione germinale.

Le evidenze attuali indicano che l'interazione tra radiazioni ionizzanti, agenti citotossici e suscettibilità genetica rappresenta il principale determinante del rischio, mentre l'età al trattamento e la latenza influenzano il tipo di tumore e la prognosi.

L'impatto clinico di queste neoplasie è amplificato dalla complessità anatomica del distretto testa-collo, dove anche lesioni di piccole dimensioni possono compromettere funzioni vitali come la fonazione, la deglutizione e la visione.

La diagnosi precoce è spesso ostacolata dagli esiti cicatriziali e dalle sequele terapeutiche, rendendo indispensabile una sorveglianza strutturata e a lungo termine.

Programmi di follow-up dedicati, come quelli del Children's Oncology Group e del ERN GENTURIS, dimostrano che la rilevazione anticipata di noduli tiroidei, meningiomi o PTLD può migliorare in modo sostanziale la sopravvivenza e ridurre la morbidità.

Sul piano terapeutico, la personalizzazione delle strategie rappresenta la direzione più promettente.

L'adozione di tecniche radioterapiche avanzate (IMRT, protonterapia), l'impiego di terapie mirate e immunoterapie selettive, e l'integrazione della genetica molecolare nella pianificazione clinica consentono oggi di bilanciare efficacia e tossicità, prevenendo ulteriori danni cumulativi.

Allo stesso modo, la chirurgia mini-invasiva e robotica, combinata a percorsi riabilitativi personalizzati, contribuisce al recupero funzionale e alla qualità di vita dei sopravvissuti. In prospettiva, la gestione delle SMN del distretto testa-collo dovrà fondarsi su un approccio predittivo, preventivo e partecipativo, centrato sul paziente.

La creazione di biobanche pediatriche, l'utilizzo della biopsia liquida per il monitoraggio molecolare e lo sviluppo di algoritmi di rischio integrati basati su intelligenza artificiale potranno migliorare l'identificazione dei soggetti ad alto rischio e la pianificazione del follow-up personalizzato.

In conclusione, i tumori secondari pediatrici del distretto testa-collo costituiscono un modello paradigmatico di medicina di precisione: la loro prevenzione e gestione richiedono la combinazione di competenza oncologica, conoscenza genetica e continuità assistenziale a lungo termine.

Solo un approccio integrato, multidisciplinare e sostenuto da reti internazionali di sorveglianza potrà garantire che il successo terapeutico dell'oncologia pediatrica si accompagni a una vita lunga, sana e libera da nuove malattie neoplastiche.

Bibliografia

1. Özdemir, H. H., Demir, H. A., & Tanyeli, A. (2025). Second primary malignancies in pediatric cancer survivors: A multicenter experience. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 47*(2), 99–107.
2. Kamihara, J., Schienda, J., & McGee, R. B. (2025). Update on retinoblastoma predisposition and surveillance recommendations for children. **Clinical Cancer Research*, 31*(9), 1573–1579. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-3271>
3. Woodward, E. R., Kilday, J. P., & Ng, S. (2025). Radiotherapy results in decreased time to second cancer in children with Li-Fraumeni syndrome. **Journal of the National Cancer Institute*, 117*(10), 2120–2123. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaf057>
4. Colas, C., Guerrini-Rousseau, L., & Suerink, M. (2024). ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management. **European Journal of Human Genetics*, 32*(12), 1526–1541. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01708-6>
5. Bhatia, S., Tonorezos, E. S., & Landier, W. (2023). Long-term health risks in childhood cancer survivors: A systematic assessment of late effects. **JAMA*, 330*(12), 1175–1186.
6. Cai, X.-J., Liu, Y., & Zhang, X. (2023). Head and neck carcinoma in children: A clinicopathological study of 42 cases. **Journal of Dental Sciences*, 18*(4), 1486–1492. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.04.027>
7. Chen, C., Wu, J., & Wang, Z. (2023). Cancer germline predisposing variants and late mortality from subsequent malignant neoplasms among long-term childhood cancer survivors. **The Lancet Oncology*, 24*(10), 1147–1156. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00403-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00403-5)
8. Tonorezos, E. S., Cohn, R. J., & Glaser, A. W. (2022). Long-term care for people treated for cancer during childhood and adolescence. **The Lancet*, 399*(10334), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00460-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00460-3)
9. Giulino-Roth, L., Wolden, S., & Moskowitz, C. S. (2021). Subsequent malignant neoplasms among children with Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. **Blood*, 137*(11), 1449–1456. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007225>
10. Cortes-Santiago, N., & Patel, K. (2021). Review of pediatric head and neck neoplasms that raise the possibility of a cancer predisposition syndrome. **Head and Neck Pathology*, 15*(1), 16–24. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01292-x>
11. Mostafavi, R. M., & Nichols, K. E. (2021). Identifying childhood cancer survivors at increased genetic risk for second malignant neoplasms: Use of a novel screening tool. **Journal of Clinical Oncology*, 39*(29), 3195–3198. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01817>
12. Hao, L., Zhang, Y., & Li, J. (2020). Comparison between primary and secondary pediatric mucoepidermoid carcinoma of the head and neck. **Frontiers in Pediatrics*, 8*, 473. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00473>

13. Hendrickson, P. G., Luo, Y., & Kohlmann, W. (2020). Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study. **Cancer Medicine*, 9*(21), 7954–7963. <https://doi.org/10.1002/cam4.3427>
14. van Santen, H. M., Alexander, E. K., & Rivkees, S. A. (2020). Clinical considerations for the treatment of secondary differentiated thyroid carcinoma in childhood cancer survivors. **European Journal of Endocrinology*, 183*(3), P1–P10. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0237>
15. Lee, C. Y., Chen, Y. W., & Lee, Y. Y. (2018). Irradiation-induced secondary tumors following pediatric central nervous system tumors: Experiences of a single institute in Taiwan (1975–2013). **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 101*(5), 1243–1252. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.032>
16. Villani, A., Shore, A., & Wasserman, J. D. (2016). Biochemical and imaging surveillance in Li-Fraumeni syndrome: The Toronto protocol revisited. **The Lancet Oncology*, 17*(9), e470–e480.
17. Çağlar, K., Varan, A., & Akyüz, C. (2006). Second neoplasms in pediatric patients treated for cancer: A center's 30-year experience. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 28*(6), 374–378. <https://doi.org/10.1097/00043426-200606000-00010>

CAPITOLO 23

Chirurgia Robotica Transorale nei Tumori Pediatrici della Testa e del Collo.

Chirurgia Robotica Transorale nei Tumori Pediatrici della Testa e del Collo. (Paolo Ruscito, Francesco Tauro, Gerardo Petruzzi, Raul Pellini)	437
Razionale per l'applicazione della Tors nei Pazienti Pediatrici	437
Stato normativo attuale per l'uso Pediatrico	437
Indicazioni Cliniche e selezione del paziente nella Tors Pediatrica	438
Idoneità del paziente e considerazioni anatomiche	439
Esiti Chirurgici e profilo di sicurezza	440
Efficacia Oncologica	440
Confronto con gli approcci Chirurgici convenzionali	441
Conclusioni	442
Casistica Personale	443
Bibliografia	446

CHIRURGIA ROBOTICA TRANSORALE NEI TUMORI PEDIATRICI DELLA TESTA E DEL COLLO.

Paolo Ruscito¹, Francesco Tauro¹, Gerardo Petruzzi², Raul Pellini²

¹ *U.O.C. Otorinolaringoiatria ASL Roma 1, Roma*

² *U.O.C. Otorinolaringoiatria IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Roma*

RAZIONALE PER L'APPLICAZIONE DELLA TORS NEI PAZIENTI PEDIATRICI

L'applicazione della TORS nei pazienti pediatrici è guidata dalle complessità uniche associate ai tumori della testa e del collo in questa popolazione. Questi tumori spesso coinvolgono strutture critiche per funzioni quotidiane fondamentali come la deglutizione, la parola e il respiro. Inoltre, il trattamento dei bambini richiede la considerazione dei loro corpi in via di sviluppo e crescita, rendendo necessarie strategie di trattamento adattabili a lungo termine e che minimizzino le sequele a lungo termine. Gli approcci chirurgici aperti tradizionali in queste regioni anatomiche sensibili possono portare a sequele, morbidità significativa e potenziali deficit funzionali a lungo termine. Le tecniche di chirurgia robotica transorale mirano a mitigare questi problemi fornendo un percorso meno invasivo attraverso la cavità orale, eliminando così la necessità di approcci cervicotomici. Questa natura minimamente invasiva è particolarmente cruciale per i pazienti pediatrici, poiché può influire significativamente sulla loro qualità di vita a lungo termine, sullo sviluppo psicosociale e sull'integrazione nelle normali attività.

STATO NORMATIVO ATTUALE PER L'USO PEDIATRICO

La Chirurgia Robotica Transorale è approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'uso negli adulti, in particolare per le neoplasie Early stage (T1-T2) dell'orofaringe e della laringe dal 2009. Pertanto, la sua applicazione nei bambini è generalmente considerata "off-label". Questa distinzione normativa evidenzia una pratica comune in medicina in cui tecniche promettenti, una volta dimostrate sicure e benefiche nelle popolazioni adulte, vengono adottate da clinici esperti per l'uso pediatrico anche senza un'approvazione normativa specifica per quella fascia d'età.

L'uso "off-label" nei bambini, una popolazione particolarmente vulnerabile, comporta maggiori responsabilità etiche. Richiede un approccio più rigoroso al consenso informato, assicurando che i genitori comprendano appieno la mancanza di approvazione formale ed evidence-based. Implica anche che l'accesso a questo trattamento potenzialmente benefico, sia limitato a centri altamente specializzati, capaci di gestire le complessità intrinseche e le relative conseguenze.

INDICAZIONI CLINICHE E SELEZIONE DEL PAZIENTE NELLA TORS PEDIATRICA

Patologia Benigna

La TORS è stata applicata a una serie di condizioni benigne nella chirurgia pediatrica della testa e del collo. Un'analisi della letteratura condotta tra il 2006 ed il 2020 ha identificato oltre 50 pazienti pediatrici (età compresa tra 2 mesi e 19 anni) che sono stati sottoposti a TORS per varie condizioni. La procedura benigna più frequentemente riportata è stata la tonsillectomia linguale, spesso eseguita per trattare l'apnea ostruttiva del sonno. Altre applicazioni comuni includevano la tonsillectomia della base della lingua e linguale, le cisti della vallecchia glosso-epiglottica, un caso di cisti del dotto tireoglosso.

Tumori Maligni

L'applicazione della TORS per i tumori maligni nei pazienti pediatrici è estremamente limitata. La revisione della letteratura che copre il periodo 2006-2020 ha identificato solo quattro casi di malattia maligna nell'orofaringe, trattati con TORS, rappresentati da sarcomi in vario grado di differenziazione. Questa scarsità di casi riportati evidenzia che, mentre la TORS sta guadagnando terreno per le condizioni benigne, il suo ruolo nell'oncologia pediatrica maligna della testa e del collo è ancora nascente e in gran parte non provato.

Per contestualizzare, negli adulti, le indicazioni della TORS per il cancro della testa e del collo si sono espanse includendo le neoplasie T1-T2 dell'orofaringe e della laringe, nonché le resezioni di tumori nell'ipofaringe o nello spazio parafaringeo. Tuttavia, queste indicazioni per adulti non possono essere direttamente estrapolate alla popolazione pediatrica, che spesso presenta istologie tumorali e comportamenti biologici differenti. Il device utilizzato è la piattaforma Da Vinci, nelle sue diverse versioni, della Inventis.

Tabella 1. TORS in età pediatrica per patologia neoplastica maligna. Review.

Riferimento/i bibliografici	Sede/Istotipo	Numero di Casi Riportati (2006-2020)	Età
- <i>Transoral robotic surgery for the pediatric head and neck surgeries, Eur Arch Otorhinolaryngol</i>, 2017 Mar;274(3):1747-1750; - Kokot N, Maghar K, O'Dell K, Huang N, Lin A, Sinha UK. <i>Transoral robotic resection of oropharyngeal synovial sarcoma in a pediatric patient. Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i>. 2013;77(6):1042-1044;	Orofaringe (Sarcoma indifferenziato di alto grado, Sarcoma sinoviale bifasico)	2	2 mesi - 19 anni
- Canerari FR, Montecchi F, Galla S, Sorrentino R, Vicini C, Sireci F. <i>Trans-oral robotic surgery for a Ewing's sarcoma of tongue in a pediatric patient: a case report. Braz J Otorhinolaryngol</i>. 2020;86 Suppl 1(Suppl 1):26-29;	Orofaringe (Sarcoma di Ewing base lingua)	1 ¹	16 anni
- Wine TM, Duvenuri U, Manrer SH, Mehta DK. <i>Pediatric transoral robotic surgery for oropharyngeal malignancy: a case report. Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i>. 77(7):1222-6 Jul 2013	Orofaringe (sarcoma indifferenziato palato molle)	1 ⁴	13 mesi

IDONEITÀ DEL PAZIENTE E CONSIDERAZIONI ANATOMICHE

La selezione del paziente per la TORS in pediatria è altamente specifica, dettata principalmente dall'accessibilità e dalla resecabilità del tumore per via trans-orale. Le considerazioni anatomiche chiave pongono sfide significative nei pazienti pediatrici. I sistemi robotici esistenti, in larghissima parte multi-port, sono spesso descritti come ingombranti e i loro strumenti possono essere di dimensioni inappropriate per l'anatomia piccola e delicata di bambini e neonati, anche se possono fungere da vettore per l'impiego di altre tecnologie mini-invasive, quali le radiofrequenze od il laser. Ciò porta a uno spazio di lavoro limitato e rende necessario un significativo adattamento della tecnica alla popolazione pediatrica.

Questa limitazione intrinseca, tuttavia, agisce come un potente motore per l'innovazione ingegneristica futura, già parzialmente in atto con la recente introduzione di sistemi robotici single-port, creando una domanda urgente di miniaturizzazione e lo sviluppo di strumentazione robotica specifica per l'età pediatrica. Ciò sottolinea che i progressi nella chirurgia robotica pediatrica non dipendono esclusivamente dall'expertise chirurgica, ma sono criticamente dipendenti da un'evoluzione tecnologica.

ESITI CHIRURGICI E PROFILO DI SICUREZZA

Parametri Operatori (Tempo, Perdita di Sangue)

La letteratura disponibile sulle procedure robotiche pediatriche, prevalentemente TORS, indica parametri operativi favorevoli. Il tempo operatorio medio per 104 pazienti pediatrici che hanno subito 110 procedure robotiche è stato di circa 74 minuti. Queste procedure sono state associate a una perdita di sangue minima, il che rappresenta un vantaggio significativo nella chirurgia pediatrica.

Sequele, complicanze Intraoperatorie e Postoperatorie

La TORS nella chirurgia pediatrica della testa e del collo è caratterizzata da un basso tasso di complicanze riportate. Una revisione di 41 pazienti sottoposti a TORS tra il 2005 e il 2015 ha documentato solo una complicanza intraoperatoria. In particolare, un dato coerente e altamente significativo tra più reports è che nessun paziente pediatrico nelle serie TORS esaminate ha richiesto una tracheotomia postoperatoria. Questo è un beneficio cruciale, poiché le tracheotomie sono spesso associate a morbidità sostanziale, disagio e un impatto significativo sulla qualità di vita di un bambino, e sono frequentemente una necessità negli approcci open tradizionali a patologie complesse della testa e del collo.

I benefici immediati e significativi sulla funzione e sulla qualità di vita per un bambino in via di sviluppo possono spostare significativamente l'analisi rischio-beneficio, rendendo la TORS un'opzione altamente attraente per condizioni benigne appropriate e potenzialmente per casi maligni selezionati in cui l'equivalenza oncologica può essere ragionevolmente assicurata.

Ricovero post-operatorio e Tempi di Recupero

Il recupero post-operatorio dopo TORS nei pazienti pediatrici è generalmente rapido e associato a brevi degenze ospedaliere. La degenza post-operatoria varia da 1 a 16 giorni, con alcuni reports che indicano degenze brevi come due o tre giorni o perfino entro uno o due giorni per molti bambini. Il recupero è spesso descritto come rapido, con la maggior parte degli individui in grado di tornare alle loro normali routine entro due settimane.

EFFICACIA ONCOLOGICA

Le informazioni relative agli esiti oncologici specifici a lungo termine per la TORS nei tumori pediatrici della testa e del collo non sono reperibili in Letteratura. Questo sia perché la revisione completa della letteratura condotta tra il 2006 e il 2020 ha identificato solo quattro casi di tumori maligni trattati con TORS, sia per il follow-up troppo limitato.

Sebbene una revisione sistematica sulla chirurgia assistita da robot nelle procedure pediatriche delle vie aeree superiori e del collo (che includeva prevalentemente la TORS) abbia rilevato "nessuna recidiva" tra 104 pazienti pediatrici con un follow-up medio di 11,4 mesi, questa revisione comprendeva un'ampia gamma di procedure, in larga parte

composta da patologia benigna.

Nella valutazione oncologica dei tumori della testa e del collo in età pediatrica sono da considerare le differenze con quelli riscontrati nell'adulto. In quest'ultimi il carcinoma a cellule squamose rappresenta l'istotipo più rappresentato con una storia naturale rappresentata in larga parte da recidive locali e/o regionali, che si manifestano in un arco temporale compreso nei 5 anni. Le neoplasie pediatriche spesso presentano istologie distinte, ad esempio, sarcomi, come riscontrato in tutti i quattro casi di TORS reperite in Letteratura, ed esibiscono comportamenti biologici e prognosi diversi rispetto all'HNSCC negli adulti. Pertanto, sono essenziali dati specifici a lungo termine per la TORS pediatrica nei casi di tumori maligni.

CONFRONTO CON GLI APPROCCI CHIRURGICI CONVENZIONALI

Considerando il panorama più ampio della chirurgia della testa e del collo nell'adulto, la TORS ha dimostrato risultati oncologici comparabili ai metodi chirurgici aperti tradizionali.

Nel contesto pediatrico, una revisione sistematica e meta-analisi sulla chirurgia assistita da robot, non solo la TORS non ha riscontrato differenze significative nei tempi operatori o nei tassi di complicanze rispetto ai metodi tradizionali per procedure come la tiroidectomia. Questa revisione, tuttavia, ha evidenziato che la chirurgia assistita da robot offriva risultati estetici superiori e, in alcuni casi, degenze ospedaliere più brevi.

Se la TORS nel Paziente pediatrico dimostra di conseguire un controllo oncologico almeno equivalente a quello della chirurgia open (un significativo "se" per le neoplasie, che richiede ulteriore convalida), la sua superiorità funzionale ed estetica diventa una giustificazione potente, quasi imperativa, per il suo utilizzo. Infatti in età pediatrica è da valutare nel planning chirurgico non solo la rimozione del tumore, ma anche come il bambino vive e si sviluppa dopo l'intervento. Ciò suggerisce una necessaria evoluzione nel modo in cui le tecniche chirurgiche vengono valutate, specialmente nell'oncologia pediatrica.

Tabella 2. Vantaggi e limitazioni del TORS nella chirurgia pediatrica di testa e collo

PROS	CONS
Visualizzazione migliorata (vista 3D ingrandita)	Incongruenze di dimensione (sistema ingombrante e strumenti troppo grandi)
Maggiore precisione e con strumenti articolati	Spazio di lavoro limitato
Ridotta morbidità	Costi elevati (sistema, strumenti, manutenzione)
Minore invasività con cicatrici esterne minime o assenti	Curva di apprendimento ripida
Tempi di recupero più rapidi	Bisogno di formazione chirurgica specializzata
Soggiorni ospedalieri più brevi	Utilizzo off-label in età pediatrica
Ridotta necessità di trattamenti aggiuntivi (radioterapia, chemioterapia) e/o loro deintensificazione	Dati oncologici a lungo termine limitati per i casi maligni
Preservazione delle funzioni d'organo	Vincoli anatomici per i pazienti più piccoli (apertura orale limitata)
Ridotta necessità di tracheotomia	
Migliori risultati estetici	

CONCLUSIONI

La Chirurgia Robotica Transorale (TORS) si sta affermando come una modalità chirurgica promettente per le condizioni pediatriche della testa e del collo, in particolare per le patologie benigne. I dati attuali evidenziano i suoi notevoli vantaggi in termini di invasività ridotta, precisione migliorata, degenze ospedaliere più brevi e, soprattutto, una capacità unica di preservare funzioni critiche come la parola e la deglutizione, spesso eliminando la necessità di una tracheotomia. Quest'ultimo aspetto rappresenta un beneficio trasformativo per la qualità di vita a lungo termine e lo sviluppo psicosociale dei bambini (**Tabella 2**).

Tuttavia, il suo impiego rimane prevalentemente "off-label" in pediatria, sottolineando una lacuna normativa che impone ai centri specializzati l'onere di una rigorosa raccolta e segnalazione dei dati. Sebbene la TORS dimostri un eccellente profilo di sicurezza e risultati favorevoli nella fase acuta, con bassi tassi di complicanze e tempi di recupero rapidi, la sua applicazione per i tumori maligni pediatrici è estremamente limitata e i dati oncologici a lungo termine sono scarsi e insufficienti per trarre conclusioni definitive. La discrepanza tra l'ampia adozione per le condizioni benigne e la cautela nei casi maligni riflette una fondamentale differenza nella tolleranza al rischio e nella disponibilità di prove di efficacia a lungo termine.

Il "paradosso anatomico" dei sistemi robotici attuali, ingombranti per l'anatomia delicata dei bambini, rappresenta una barriera significativa all'adozione più ampia e sottolinea la necessità di innovazioni ingegneristiche, in particolare la miniaturizzazione degli strumenti. Il trend attuale del mercato appare opposto alle necessità di miniaturizzazione richieste per un impiego pediatrico, in quanto il sistema robotico più diffuso, multiport,

codificato per un impiego transorale, impiega per lo più bracci robotici il cui calibro è passato da 5mm a 8mm con raggi di rotazione incrementati. I sistemi single port, introdotti nel 2018, dovrebbero ovviare a queste problematiche, ma al momento non vi sono report in letteratura riguardo al loro impiego in questo settore specifico.

Attualmente questa metodica chirurgica trova pertanto applicazione soprattutto in caso di Pazienti pediatrici fisicamente più strutturati, in seconda (2-6 anni) e terza infanzia (6-14 anni). Per il futuro della TORS in pediatria, è imperativo che la ricerca si concentri su studi prospettici, multi-istituzionali e a lungo termine, specialmente per le patologie maligne, al fine di convalidare la sua efficacia oncologica. Parallelamente, l'integrazione di valutazioni complete della qualità di vita e degli esiti funzionali sarà cruciale per determinare il valore complessivo di questa tecnica, riconoscendo che per i bambini, il "come" si recupera è tanto importante quanto il risultato clinico immediato. Solo attraverso questi sforzi concertati la TORS potrà realizzare pienamente il suo potenziale e stabilire il suo ruolo definitivo nel trattamento dei tumori pediatrici della testa e del collo.

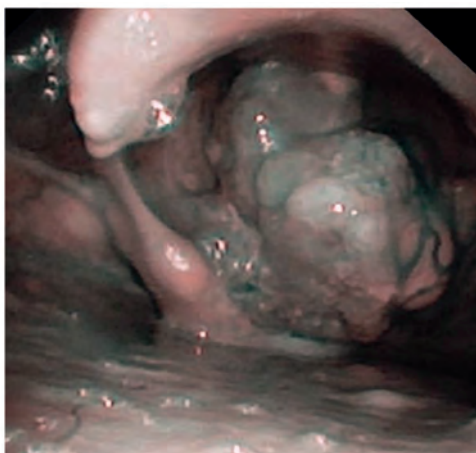
CASISTICA PERSONALE

A seguire sono riportati due casi clinici di tumori trattati per via transorale in età pediatrica. La fascia di età trattata era quella della terza infanzia.

Caso 1

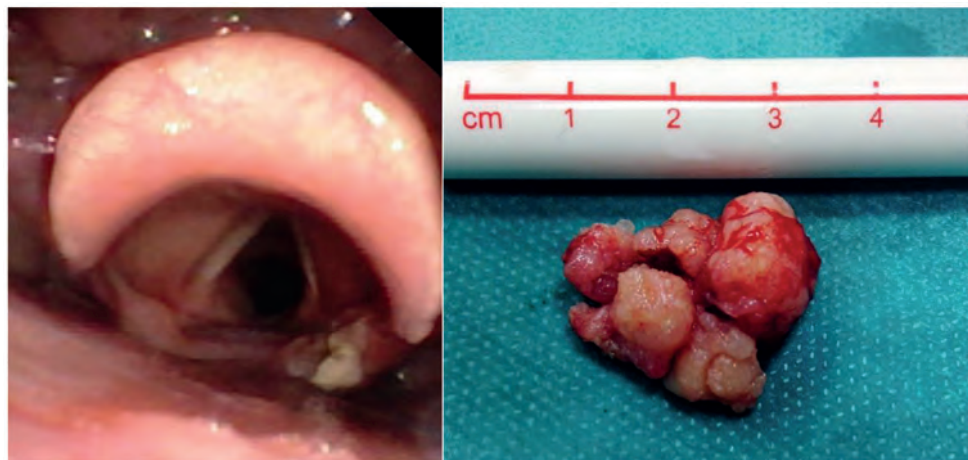
Paziente di sesso femminile di 14 anni di età. Dispnea ingravescente e modesta disfagia da oltre 6 mesi. Ad esame endoscopico riscontro di neoformazione vegetante della porzione sovraglottica della laringe di circa 2 cm a carico della plica ariepiglottica ed aritenoidi di destra in motilità glottica preservata. Non adenopatie laterocervicali sospette per ripetitività.

Figura 1. obietività laringea che documenta neoformazione sovraglottica destra. **Figura 2.** analisi con Narrow Band Imaging (NBI) della vascolarizzazione sottomucosa della neoformazione



Si procede a bioexeresi transorale della lesione e parziale rimozione della plica ariepiglottica, con intenti di definizione diagnostica ed eventuale trattamento terapeutico.

Figura 3. obiettività laringea post-operatoria. **Figura 4.** specimen operatorio



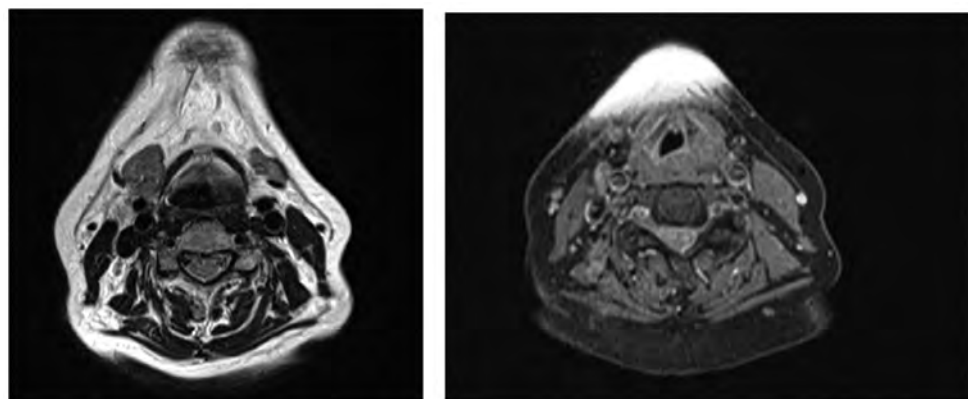
L'esame patologico stadia la neoformazione come carcinoma squamoso infiltrante in stadio pT2, cN0 p16-pos, con margini di resezione close.

Dopo valutazione oncologica multidisciplinare, considerata la tipologia della lesione, la sua localizzazione e l'età della Paziente, si è optato per radioterapia adiuvante post-operatoria.

Caso 2

Paziente di sesso femminile di 17 anni di età. Disfagia da oltre 6 mesi. Ad esame endoscopico riscontro di neoformazione vegetante ipofaringea di circa 3 cm a carico della porzione retrocrico-aritenoidea sinistra in motilità laringea preservata.

Figura 5 e 6. RM che documenta neoformazione retrocricoaritenoidea sinistra



Non adenopatie laterocervicali sospette per ripetitività. Si procede a bioexeresi trans-orale robotica con responso patologico di liposarcoma di grado I (basso grado) con margine “close”.

Figura 7. obiettività endoscopica intra-operatoria con neoformazione che occupa la porzione ipofaringea della aritenoida e la regione retrocricoida; **Figura 8.** specimen operatorio; **Figura 9.** obiettività endoscopica post-operatoria



Tredici mesi dopo, a seguito di recidiva locale, si procede a chirurgia di revisione, trans-orale, endoscopica, mediante laser CO2. La Paziente è libera da malattia da oltre 5 anni.

Bibliografia

1. Transoral robotic surgery for the pediatric head and neck surgeries. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017 Mar;274(3):1747-1750.
2. Current Applications and Outcomes of Robotic Surgery in Pediatric Upper Airway and Neck Procedures: A Systematic Review. *Children (Basel)* 2025 Jun 13;12(6):765.
3. A single centre analysis of outcomes and patterns of failure in head and neck cancer patients treated with single modality transoral robotic surgery. *Aust J Otolaryngol* 2024;7:28.
4. Transoral Robotic Surgery for Head and Neck Cancer: Advances and Residual Knowledge Gaps. *J Clin Med*, 2023 Mar 16;12(6):2303.
5. Examining the Potential of Advanced Robotic-Assisted Thoracic Surgery in Pediatric Cases. *J Pediatr Res* 2024;11(2):75-79.
6. The risk of recurrence in surgically treated head and neck squamous cell carcinomas: a conditional probability approach. *Acta Oncol*, 2021 Jul;60(7):942-947.
7. Assessing robotic-assisted procedures in pediatric otolaryngology: A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2024 Dec;187:112175.
8. Long-Term Functional Outcomes in Pediatric Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, June 2024, 171(3).
9. Kokot N, Mazhar K, O'Dell K, Huang N, Lin A, Sinha UK. Transoral robotic resection of oropharyngeal synovial sarcoma in a pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(6):1042-1044.
10. Canevari FR, Montecvecchi F, Galla S, Sorrentino R, Vicini C, Sireci F. Trans-oral robotic surgery for a Ewing's sarcoma of tongue in a pediatric patient: a case report. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86 Suppl 1(Suppl 1):26-29.
11. Wine TM, Duvvuri U, Maurer SH, Mehta DK. Pediatric transoral robotic surgery for oropharyngeal malignancy: a case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 77(7):1222-6 Jul 2013.

CAPITOLO 24

L'intelligenza artificiale nella Diagnosi, trattamento e valutazione degli esiti

L'intelligenza Artificiale nella Diagnosi, trattamento e valutazione degli esiti (<i>Mariaconsiglia Santantonio</i>)	449
Introduzione	449
Machine Learning, Deep Learning e Reti Neurali	449
L'era dei dati e la nuova Sfida Pediatrica	453
Applicazioni in Otorinolaringoiatria Pediatrica	454
Diagnosi Assistita da ai: dalla Radiomica alla Patologia Digitale	458
Ai e Decision Making Terapeutico: Personalizzazione	461
Valutazione degli esiti e Follow-up: ai mome Memoria Clinica	462
Strumenti per iniziare ed esercitarsi in autonomia	463
Il Valore Insostituibile del Giudizio Clinico	466
Sfide Attuali e Prospettive Future	466
Bibliografia	468

L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE NELLA DIAGNOSI, TRATTAMENTO E VALUTAZIONE DEGLI ESITI

Mariaconsiglia Santantonio

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

INTRODUZIONE

Il presente capitolo vuole essere una finestra esplorativa sulla Intelligenza Artificiale, su come quest'ultima possa assistere il clinico nei processi decisionali, sui suoi limiti e sulla sua evoluzione. Al lettore saranno fornite informazioni riguardo la terminologia che sempre più frequentemente viene adoperata in ambito di analisi di dati medici con supporto di AI e "adornata" di riflessioni etiche – necessarie, secondo il parere di chi scrive - riguardo il suo utilizzo. Al termine del capitolo saranno altresì forniti al lettore gli strumenti per sperimentare in prima persona le possibilità offerte da strumenti open source e alcune raccomandazioni su come sfruttarli al meglio per le proprie analisi.

MACHINE LEARNING, DEEP LEARNING E RETI NEURALI

Prima di esplorare le opportunità offerte dall'intelligenza artificiale, così come i suoi limiti e le difficoltà connesse al suo utilizzo, è opportuno fornire al lettore alcune nozioni preliminari di terminologia, destinata a ricorrere con crescente frequenza nella letteratura scientifica.

Tra i concetti più diffusi, il termine *intelligenza artificiale* è senza dubbio quello che si incontra più spesso, talvolta senza una chiara comprensione del suo reale significato. Non di rado, in contesti scientifici, vengono inoltre citati *machine learning* e *reti neurali*, anche (e soprattutto) da parte di chi non ha mai avuto un'esperienza diretta con tali strumenti (*Diagramma 1*).

È indispensabile, prima di procedere, fare chiarezza.

Introduzione all'Intelligenza Artificiale

L'Intelligenza Artificiale (IA) rappresenta l'insieme di metodologie e algoritmi in grado di *simulare* alcune funzioni cognitive tipiche dell'essere umano, quali il ragionamento, l'apprendimento e la capacità decisionale.

In ambito medico, l'IA si sta affermando come uno strumento complementare al lavoro clinico [1, 2], in grado di supportare il medico nella diagnosi, nella scelta terapeutica e nella valutazione degli esiti.

Negli ultimi anni, l'oncologia ha beneficiato in maniera significativa di queste innovazioni, grazie alla possibilità di analizzare grandi quantità di dati eterogenei (radiologici, istopatologici, molecolari e clinici) e di individuare pattern complessi spesso non riconoscibili dall'occhio umano.

Machine Learning

Il **Machine Learning (ML)** costituisce un sottoinsieme dell'IA che si basa sulla capacità degli algoritmi di apprendere dai dati e di migliorare progressivamente le proprie prestazioni senza essere esplicitamente programmati. I metodi di ML possono essere distinti in:

- ➔ **Apprendimento supervisionato**, in cui l'algoritmo viene addestrato con dati già etichettati (ad esempio, immagini diagnostiche classificate come "benigne" o "maligne");
- ➔ **Apprendimento non supervisionato**, utilizzato per identificare strutture o raggruppamenti nascosti nei dati (clustering di pazienti con caratteristiche simili);
- ➔ **Apprendimento per rinforzo**, meno impiegato in oncologia, ma potenzialmente utile per ottimizzare percorsi terapeutici complessi.

Nel contesto clinico, il ML è impiegato per la classificazione di immagini, la predizione di esiti e l'identificazione di fattori prognostici. Generalizzare ogni applicazione di ML come "IA" rischia quindi di essere impreciso. Alcuni strumenti clinici basati su ML non hanno nulla a che vedere con forme più complesse di IA, come i sistemi cognitivi o i large language models.

Random Forest

Il **Random Forest** è un algoritmo di machine learning supervisionato che appartiene alla famiglia dei metodi ensemble. Si basa sulla costruzione di numerosi alberi decisionali (decision trees), ciascuno addestrato su un sottoinsieme casuale dei dati.

Ogni albero produce una predizione, e il modello finale restituisce il risultato più votato (per problemi di classificazione) o la media dei valori (per regressione). Questo approccio "a foresta" riduce l'overfitting tipico dei singoli alberi e migliora la robustezza del modello. Il Random Forest è molto apprezzato in ambito clinico perché gestisce bene dataset anche relativamente piccoli e con molte variabili (come accade spesso di trovare), è meno sensibile al rumore dei dati rispetto ad altri modelli e permette inoltre di valutare l'**importanza delle variabili** (*feature importance*), offrendo al clinico un'indicazione su quali fattori abbiano maggiore peso nella predizione.

Deep Learning

Il **Deep Learning (DL)** è un'evoluzione del ML, basata su architetture multilivello che consentono di estrarre automaticamente caratteristiche complesse dai dati grezzi. Questo approccio è particolarmente efficace per l'analisi di immagini radiologiche e istologiche, ma anche per dati genomici e clinici di grandi dimensioni.

Rispetto agli algoritmi di ML tradizionali, il DL presenta il vantaggio di ridurre la necessità di feature engineering manuale, permettendo una maggiore accuratezza e una capacità predittiva superiore. In oncologia, il DL trova applicazioni nella diagnosi precoce, nella stadiazione automatizzata delle neoplasie e nell'identificazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica.

Reti Neurali Artificiali

Le **Reti Neurali Artificiali (Artificial Neural Networks, ANN)** costituiscono la base del Deep Learning e sono ispirate al funzionamento dei neuroni biologici. Una rete neurale è composta da strati di nodi (neuroni artificiali) connessi tra loro da pesi che modulano il flusso di informazione.

La struttura classica comprende un livello di input, uno o più livelli nascosti e un livello di output.

Esistono diverse tipologie di reti neurali, tra cui:

- **Feed-forward neural networks**, con flusso unidirezionale dei dati;
- **Convolutional Neural Networks (CNN)**, particolarmente efficaci nell'analisi di immagini, oggi fondamentali per lo studio radiologico e istopatologico delle neoplasie;
- **Recurrent Neural Networks (RNN)**, come le Long Short-Term Memory (LSTM), indicate per l'analisi di dati sequenziali e temporali, come quelli provenienti dal monitoraggio clinico nel tempo.

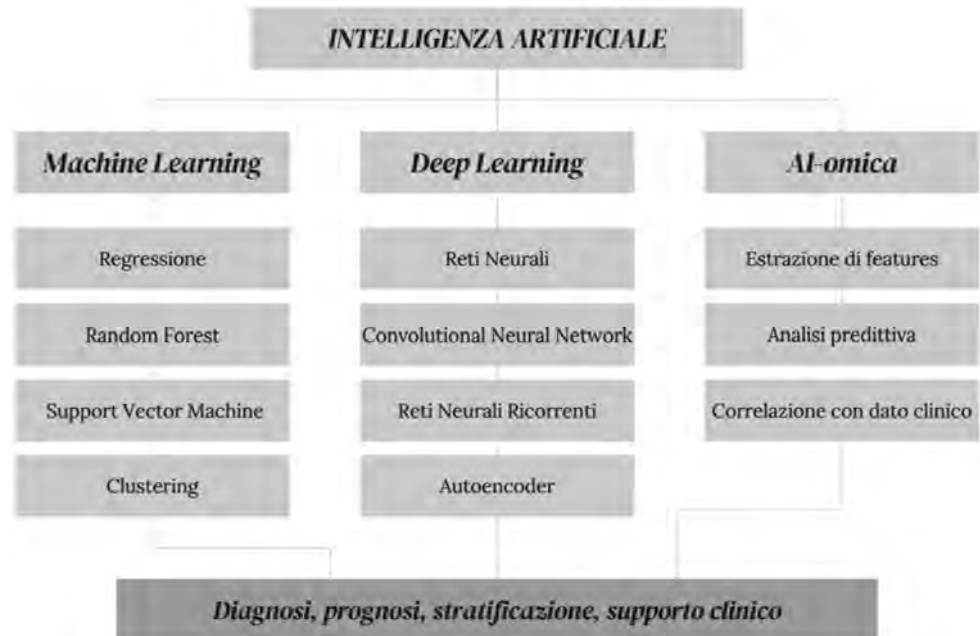


Diagramma 1: Struttura gerarchica e principali tecniche di Intelligenza Artificiale e Machine Learning applicate alla pratica clinica

Vantaggi e limiti

L'adozione di ML e DL in medicina presenta numerosi vantaggi:

- aumento dell'accuratezza diagnostica;
- riduzione dell'errore umano;
- supporto alla personalizzazione del trattamento;

- possibilità di integrazione di dati eterogenei (radiologici, genetici, clinici).

Accanto alle opportunità, l'applicazione dell'IA in medicina e, più in particolare in oncologia pediatrica presenta sfide e problemi che ne limitano, purtroppo, l'immediata trasferibilità clinica:

- **Overfitting:** gli algoritmi rischiano di adattarsi troppo ai dati di addestramento, imparando anche il “rumore” che questi dati trasportano o le peculiarità locali. Ciò porta a performance eccellenti su un dataset specifico, ma risultati del tutto insoddisfacenti quando applicati a nuove coorti di pazienti o a centri diversi. Ed è proprio nell'ambito della oncologia pediatrica, dove i campioni sono ridotti, che il rischio di overfitting è particolarmente elevato.
- **Bias dei dati:** la qualità e la rappresentatività dei dataset influenzano direttamente le predizioni. Se un modello è addestrato prevalentemente su popolazioni adulte, rischia di produrre risultati distorti nei bambini, penalizzando la validità delle conclusioni.
- **Scarsa generalizzabilità:** molti algoritmi sono testati in contesti monocentrici o su piccoli campioni. Senza validazioni multicentriche, è difficile garantire che il modello funzioni davvero in scenari clinici diversi da quelli in cui è stato sviluppato.
- **Interpretabilità ridotta (*black box effect*):** gran parte degli algoritmi, soprattutto quelli basati su deep learning, produce risultati accurati ma poco spiegabili. Questo limita la fiducia del clinico e pone problemi etici: non sempre è chiaro “perché” un algoritmo abbia fornito una certa predizione.
- **Aggiornamento continuo necessario:** i dati clinici cambiano nel tempo (nuove linee guida, nuovi farmaci, nuovi protocolli, nuove metodologie di screening della popolazione). Un modello che non viene ri-addestrato e aggiornato costantemente rischia di diventare obsoleto e inaffidabile.
- **Sicurezza e privacy:** l'uso di grandi quantità di dati sensibili (genetici, clinici, immagini) pone sfide di tutela della riservatezza, soprattutto nei minori, che richiedono protezioni ancora più rigorose.

Rilevanza nelle neoplasie testa-collo pediatriche

Eseguito una ricerca su PubMed con la seguente stringa booleana:

("artificial intelligence"[MeSH Terms] OR "artificial intelligence"[Title/Abstract] OR "machine learning"[MeSH Terms] OR "machine learning"[Title/Abstract] OR "deep learning"[Title/Abstract] OR "neural networks, computer"[MeSH Terms] OR "neural network"[Title/Abstract]) AND ("head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR "head and neck cancer"[Title/Abstract] OR "head and neck tumor"[Title/Abstract] OR "head and neck neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "pediatric"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract] OR "infant"[Title/Abstract] OR "adolescent"[Title/Abstract])

sono stati individuati **102 articoli pubblicati tra il 1999 e il 2025**. Dall'analisi degli abstract è emerso che **54 studi (53%)** riguardavano in realtà popolazioni adulte, nonostante fossero stati erroneamente indicizzati come pediatrici. Solo **48 studi (47%)**

risultavano effettivamente pertinenti alla popolazione pediatrica, o includevano coorti miste di bambini e adolescenti. Questo dato evidenzia come, nonostante l'ampia produzione scientifica sull'intelligenza artificiale in oncologia testa-collo, gli studi realmente disponibili in età pediatrica siano ancora molto pochi.

Le neoplasie testa-collo in età pediatrica rappresentano una sfida clinica complessa, sia per la loro relativa rarità, sia per la estrema eterogeneità biologica e clinica. L'utilizzo di strumenti basati su ML e DL può rivelarsi particolarmente utile in questo ambito per migliorare la **diagnosi precoce**, grazie ad algoritmi di analisi radiomica e istomica; per supportare la **stadiazione e la pianificazione terapeutica**, attraverso sistemi di riconoscimento automatico di pattern patologici; e infine facilitare la **valutazione degli esiti e il follow-up**, predicendo la risposta ai trattamenti e monitorando nel tempo gli effetti sulla qualità di vita del paziente [3].

L'ERA DEI DATI E LA NUOVA SFIDA PEDIATRICA

La medicina contemporanea è sempre più caratterizzata da una massiccia produzione di dati clinici, radiologici, genetici e molecolari. Questa cosiddetta “**era dei dati**” offre opportunità senza precedenti per migliorare la diagnosi e il trattamento delle malattie complesse. Tuttavia, in ambito pediatrico, e in particolare nelle neoplasie testa-collo, emergono specifiche difficoltà legate non solo alla rarità delle patologie, ma anche alla fragilità dei pazienti e alla necessità di soluzioni personalizzate.

La rarità delle neoplasie testa-collo pediatriche

Le neoplasie della testa e del collo in età pediatrica rappresentano una quota minoritaria rispetto al totale dei tumori infantili. Nello specifico, si tratta del 5% di tutti i tumori pediatrici; l'analisi SEER (1973–2008) ha individuato 1088 casi tra pazienti di 0–19 anni, localizzati più frequentemente nelle ghiandole salivari (319), nel nasofaringe (311), nel naso, cavità nasali e orecchio medio (208), nella gengiva e bocca (134) e nella lingua (61) [4]. Il carcinoma tiroideo, d'altro canto, è il tumore endocrino più frequente nei bambini e negli adolescenti, pari a oltre il 6% di tutti i tumori pediatrici [5].

Da un punto di vista puramente analitico ed epidemiologico, la relativa bassa incidenza di queste patologie comporta importanti difficoltà di analisi:

- **scarsità di dati clinici** disponibili per costruire solide evidenze scientifiche;
- **difficoltà nel disegno di studi clinici randomizzati** con campioni statisticamente significativi;
- **eterogeneità biologica e clinica**, che rende complessa la stratificazione dei pazienti e l'identificazione di percorsi terapeutici standardizzati.

In questo scenario, l'utilizzo di strumenti avanzati di analisi basati su Intelligenza Artificiale *potrebbe* colmare il divario, permettendo di integrare dati multicentrici e di individuare correlazioni altrimenti invisibili.

Riflessione etica: tecnologia e fragilità del paziente

Da un lato, si assiste a un rapido sviluppo di tecnologie sempre più potenti, capaci di elaborare miliardi di dati in tempi ridotti.

Dall'altro, il contesto pediatrico richiede la massima cautela, poiché coinvolge pazienti in una fase di vita particolarmente delicata e vulnerabile.

Tutela della privacy e della sicurezza dei dati: i minori necessitano di una protezione rafforzata, considerando la sensibilità delle informazioni genetiche e cliniche.

Trasparenza e interpretabilità degli algoritmi: in ambito pediatrico è fondamentale garantire che le decisioni cliniche supportate dall'IA siano comprensibili e giustificabili.

Centralità del rapporto medico-paziente: l'adozione di sistemi avanzati non deve ridurre la dimensione umana e relazionale della cura, che assume particolare importanza nei bambini e nelle loro famiglie.

➔ **Equità di accesso!:** il rischio è che solo alcuni centri altamente specializzati possano usufruire di tali tecnologie, generando enormi disparità assistenziali.

La vera sfida non è soltanto tecnologica, ma anche etica e culturale: saper coniugare l'altissima potenza dell'IA con il rispetto della fragilità del paziente pediatrico, ponendo sempre al centro la persona e non l'algoritmo, e chiarendo sin dall'inizio la questione della responsabilità. Resta infatti aperto un interrogativo cruciale: se un algoritmo, pur correttamente progettato e addestrato, dovesse generare un errore per limiti intrinseci o per un utilizzo non pienamente appropriato, a chi spetterebbe la responsabilità? Al clinico che lo ha applicato, agli ingegneri che lo hanno sviluppato, o a entrambi in diversa misura?

In un contesto tanto delicato, è lecito chiedersi fino a che punto un medico esperto, consapevole delle proprie competenze, possa (e voglia) davvero delegare il proprio giudizio a una macchina.

APPLICAZIONI IN OTORINOLARINGOIATRIA PEDIATRICA

Un'ampia revisione condotta da Navarathna e collaboratori (2025) [2] ha analizzato le applicazioni dell'IA in otorinolaringoiatria pediatrica. Gli autori hanno evidenziato come reti neurali convoluzionali (CNN) abbiano raggiunto livelli di accuratezza superiori al 90% nella diagnosi di otite media acuta, otite media con effusione e condizioni normali, con performance comparabili o superiori a quelle di specialisti esperti. Altri modelli hanno dimostrato la capacità di predire la gravità dell'OSAS pediatrica, mentre algoritmi intraoperatori si sono rivelati utili nel riconoscere la presenza di effusione endotimpanica durante procedure di timpanostomia.

Le reti neurali convoluzionali (CNN, Convolutional Neural Networks) sono un tipo di rete neurale artificiale pensata per l'analisi di dati con struttura a griglia, come immagini, segnali o dati spaziali. La loro peculiarità è l'impiego di strati convoluzionali, che applicano filtri (kernel) ai dati in ingresso per estrarre automaticamente le caratteristiche più rilevanti. In un'immagine, ad esempio, i primi strati possono individuare contorni e forme semplici, mentre quelli più profondi arrivano a riconoscere strutture complesse come volti, organi o lesioni.

Rispetto alle reti neurali tradizionali, le CNN riducono la complessità grazie alla condivisione dei pesi, permettono il riconoscimento di oggetti indipendentemente dalla loro posizione e apprendono in modo gerarchico, passando da pattern semplici a rappresentazioni sempre più astratte.

Sono stati descritti anche approcci innovativi in telemedicina (smartphone-otoscopia supportata da IA) e nell'educazione sanitaria, con l'utilizzo di *large language models* (LLM) come strumenti informativi per i genitori. Tuttavia, la review sottolinea limiti importanti: la scarsità di dataset pediatrici ampi e rappresentativi, il rischio di bias derivante da modelli addestrati su popolazioni adulte, e la difficoltà di interpretare le decisioni algoritmiche. Ne consegue che la supervisione clinica è imprescindibile per garantire la sicurezza e la pertinenza delle indicazioni fornite dall'IA.

*I **Large Language Models (LLM)** sono modelli di intelligenza artificiale basati su reti neurali profonde, progettati per comprendere e generare linguaggio naturale. Vengono addestrati su enormi quantità di testi, provenienti da libri, articoli, siti web e altre fonti scritte, e grazie a questo processo imparano a riconoscere pattern linguistici complessi, relazioni semantiche e strutture grammaticali. La loro forza risiede nella capacità di produrre testi coerenti e contestualizzati, rispondere a domande, tradurre lingue, riassumere documenti e persino generare contenuti creativi. A differenza dei modelli più piccoli, gli LLM possono gestire compiti molto diversi senza necessità di un addestramento specifico per ciascuno, adattandosi ai diversi contesti grazie alla dimensione e alla varietà dei dati su cui sono stati allenati.*

Applicazioni in chirurgia ed oncologia testa-collo pediatrica

Negli ultimi cinque anni si è osservato un aumento significativo delle pubblicazioni che descrivono applicazioni innovative del *machine learning* in otorinolaringoiatria e chirurgia testa-collo, con utilizzi in diversi ambiti tra cui neuro-otologia, oncologia cervico-facciale, laringologia e rinologia. Alcuni modelli hanno raggiunto sensibilità e specificità prossime al 100%, dimostrando un notevole potenziale clinico. Rimangono tuttavia sfide legate alla scarsa familiarità dei clinici con queste tecniche e alla necessità di ulteriori studi di validazione e analisi costo-beneficio. La diffusione di consapevolezza e fiducia nei confronti del *machine learning* potrebbe favorirne l'integrazione nella pratica clinica, offrendo nuove opportunità per affrontare problemi complessi in otorinolaringoiatria [6].

Uno studio pubblicato sul *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* nel 2021 [7] ha rappresentato una delle prime esperienze di applicazione del machine learning nella valutazione del rischio di malignità nei noduli tiroidei pediatrici. Gli autori hanno utilizzato **random forest** (RF) integrate con rule sets interpretabili, applicate a dati clinici, ecografici e citologici raccolti in una coorte retrospettiva di 198 pazienti pediatrici. La RF è stata scelta per la sua buona potenza predittiva anche su dataset relativamente piccoli e per la capacità di ridurre errori diagnostici. Tuttavia, presenta il limite di essere poco interpretabile: i singoli alberi che compongono la foresta sono comprensibili, ma il modello nel complesso tende a comportarsi come una "scatola nera", difficile da tradurre in regole chiare per il clinico.

Per questo motivo gli autori hanno trasformato le previsioni delle **RF in rule sets**, cioè insiemi di regole semplici e leggibili, utilizzando il pacchetto *inTrees*.

Ossia, per rendere il modello utilizzabile in clinica, i ricercatori hanno fatto due passaggi, che è interessante illustrare:

Selezione delle variabili più importanti

1. È stata calcolata l'importanza delle variabili non solo con il metodo classico (mean decrease in accuracy) ma introducendo una modifica: hanno dato **priorità** alla riduzione dei falsi negativi (ossia casi maligni persi), che in ambito clinico sono l'errore più grave.
2. Dopo questa valutazione, è stata effettuata una **backward feature elimination**: ossia, sono state eliminate progressivamente le variabili meno utili, fino ad arrivare al sottoinsieme ottimale che riduceva al minimo falsi negativi e, subito dopo, falsi positivi.

Conversione della Random Forest in rule sets

1. È stato utilizzato il pacchetto **inTrees (R)**, che prende i percorsi più frequenti e accurati degli alberi della foresta e li trasforma in **regole semplici**, ad esempio:
"Se il nodulo è solido + margini irregolari + linfonodi sospetti → probabile malignità, raccomandare biopsia".
2. Ogni regola è accompagnata dal numero di pazienti storici che la soddisfacevano e da quante volte la regola ha predetto correttamente → quindi il medico può capire quanto quella regola sia "affidabile".

In questo modo, la complessità della foresta viene ridotta a un set di regole clinicamente leggibili, paragonabili a un albero decisionale, ma più robuste perché derivate da molti alberi invece che da uno solo. Il risultato è stato un modello **ibrido**: nato dalla forza predittiva della RF, ma viene reso interpretabile grazie alla riduzione a regole cliniche semplici e trasparenti. Questo è stato considerato fondamentale per una futura applicazione pratica, poiché un medico può effettivamente leggere la regola e collegarla alla propria esperienza clinica.

Qual era, dunque, il rischio nel limitarsi all'utilizzo del RF? In termini di prestazioni, le RF mostravano una maggiore accuratezza pura, ma a rischio di overfitting e con un incremento dei falsi negativi nei piccoli campioni. I rule sets, invece, pur rinunciando a una minima parte di accuratezza, risultano più generalizzabili, riducono il rischio di modelli troppo adattati ai dati e soprattutto offrono al medico strumenti chiari e interpretabili.

Tornando allo studio e ai suoi outcomes, i risultati hanno mostrato miglioramenti rilevanti rispetto alla pratica storica: per la predizione della necessità di biopsia, si è ottenuto un aumento di accuratezza dell'11,9% e un incremento dell'**AUROC*** del 24,8%, con una riduzione del tasso di falsi positivi del 68%. Anche per la predizione della necessità di chirurgia i modelli hanno migliorato l'accuratezza (+32,2%) e ridotto i falsi positivi (-23,2%), sebbene con un lieve calo dell'AUROC (-3,8%).

*L***AUROC** (Area Under the Receiver Operating Characteristic curve) rappresenta l'area sotto la curva ROC, che descrive la relazione tra sensibilità e 1-specificità di un test diagnostico al variare della soglia decisionale. Si tratta di un indicatore sintetico della capacità discriminativa di un modello: un valore pari a **0,5** corrisponde a una prestazione casuale, mentre un valore pari a **1** indica un'accuratezza perfetta. In termini*

pratici, l'AUROC esprime la probabilità che il modello attribuisca un punteggio più alto a un caso realmente positivo rispetto a un caso negativo. Valori superiori a 0,9 sono generalmente interpretati come indice di eccellente capacità diagnostica.

Gli autori ci allertano riguardo i limiti di applicabilità:

- il **falso negativo** rimane il rischio clinicamente meno accettabile, e i modelli presentavano un 10–12% di casi di malignità che sarebbero stati erroneamente esclusi da biopsia o chirurgia;
- la coorte era relativamente piccola e monocentrica, riducendo la **generalizzabilità** dei risultati;
- i modelli non possono sostituire l'esperienza clinica, ma solo agire come supporto decisionale.

In conclusione, lo studio fornisce una eccellente proof of concept: il machine learning può migliorare la stratificazione del rischio nei noduli tiroidei pediatrici, riducendo procedure invasive non necessarie. Tuttavia, serve una validazione multicentrica su coorti più ampie e un approccio integrato di “augmented intelligence”, in cui l'algoritmo affianca — senza sostituire — il giudizio clinico.

Nota evoluzione di questo studio sopra descritto è il lavoro pubblicato nel 2025 da Ha et. al [8], il quale ha indagato la possibilità di utilizzare un modello di deep learning, denominato **AI-Thyroid** e inizialmente sviluppato su dati di adulti, per la valutazione dei noduli tiroidei in età pediatrica. Sono stati inclusi due gruppi di pazienti (128 soggetti complessivi, età media 15,5 anni, in prevalenza di sesso femminile) con noduli tiroidei sottoposti a ecografia e successiva conferma istologica, per un totale di 156 lesioni analizzate. Il modello è stato testato su immagini ecografiche assiali, longitudinali e combinate, ed è stato messo a confronto con l'interpretazione dei radiologi tramite i sistemi ACR-TIRADS e K-TIRADS. L'AI-Thyroid ha mostrato prestazioni elevate, con valori di AUROC compresi tra 0,913 e 0,929, una sensibilità variabile tra 78,7% e 89,4% e una specificità compresa tra 79,8% e 91,7%. Non sono emerse differenze significative legate al piano di acquisizione delle immagini né tra le due coorti pediatriche, mentre un'analisi per fasce d'età ha evidenziato come i pazienti più giovani di 14 anni presentassero AUROC significativamente più alti rispetto ai soggetti di età pari o superiore a 14 anni. Nel complesso, il modello ha superato in accuratezza sia l'ACR-TIRADS che il K-TIRADS. Gli autori concludono che l'AI-Thyroid possiede un'elevata capacità diagnostica nella distinzione tra noduli benigni e maligni nei bambini e nei ragazzi, e sottolineano la necessità di ulteriori studi per ottimizzarne l'applicazione in ambito pediatrico e per valutarne l'integrazione con tecniche di campionamento tissutale. Una review sistematica condotta da Elahmedi et al. (2024) [9] ha analizzato 112 studi sull'IA in chirurgia pediatrica, includendo un totale di oltre 570.000 bambini e adolescenti. La maggior parte dei modelli esaminati aveva finalità predittive, diagnostiche o di supporto decisionale. Le tecniche più frequentemente utilizzate erano le reti neurali (44%) e gli ensemble learners (36%): dalla predizione di esiti chirurgici complessi (cardiochirurgia, trapianti, neurochirurgia) alla diagnosi mediante analisi di immagini (appendicite, craniosinostosi, pectus excavatum), fino al supporto decisionale per procedure delicate come l'impianto cocleare o la gestione dei noduli tiroidei. Ecco

dunque illustrata la versatilità dell'IA in chirurgia pediatrica, pur con i limiti di validazione e interpretabilità già evidenziati. I risultati riportano una performance media complessiva con accuratezza pari a 0,86, più elevata nei modelli diagnostici (0,91). Tuttavia, solo 9 modelli su 155 erano stati validati esternamente e meno della metà risultava interpretabile. Circa il 40% presentava un alto rischio di bias. Gli autori concludono che, nonostante le performance incoraggianti, la maggior parte degli algoritmi non è pronta per l'applicazione clinica routinaria. Anche in questo caso, il ruolo del medico resta centrale per garantire che l'IA sia utilizzata come strumento di supporto, evitando applicazioni inappropriate o rischiose.

Tra i modelli di intelligenza artificiale, le *Support Vector Machines (SVM)* sono state impiegate in ambito chirurgico pediatrico per compiti di predizione di outcome. In otorinolaringoiatria, in particolare, sono state adoperate per prevedere la persistenza di deficit uditivo dopo impianto cocleare. L'algoritmo utilizza dati clinici e strumentali dei pazienti (età all'intervento, caratteristiche audiometriche, parametri intraoperatori ed elettrofisiologici) per identificare chi ha un maggior rischio di esito uditivo sfavorevole. In tal modo le SVM offrono uno strumento di supporto al chirurgo sia nella stratificazione preoperatoria dei candidati all'impianto, sia nella personalizzazione della gestione postoperatoria.

Agli algoritmi decisionali basati su dati clinici si affianca l'AI e machine learning associati a robotica chirurgica: durante l'intervento chirurgico le telecamere possono essere integrate con sistemi di visione artificiale che, grazie ad algoritmi di *computer vision*, riconoscono in tempo reale organi, tessuti e strutture sensibili, segnalando al chirurgo i punti critici e contribuendo così a ridurre il rischio di complicanze. Anche nel contesto pratico-chirurgico, l'intelligenza artificiale può essere impiegata come strumento di supporto decisionale custom-made: analizzando enormi quantità di dati provenienti da migliaia di interventi, è in grado di apprendere le pratiche più efficaci, suggerire la sequenza ottimale di azioni – dall'incisione alla sutura – e segnalare quando la procedura si discosta dagli standard di riferimento. A questi progressi si affiancano le ricerche nel campo della chirurgia autonoma, ancora in fase sperimentale, ma già promettenti: il progetto STAR [10] (Smart Tissue Autonomous Robot for surgical robotics) della Johns Hopkins ha infatti dimostrato che un robot può eseguire suture intestinali con un livello di accuratezza comparabile a quello di un chirurgo esperto.

DIAGNOSI ASSISTITA DA AI: DALLA RADIOMICA ALLA PATOLOGIA DIGITALE

*La **radiomica** è una disciplina emergente che si colloca all'intersezione tra imaging medico, bioinformatica e intelligenza artificiale [11, 12]. E' stata definita da Lambin e collaboratori (2017) come il processo mediante il quale immagini radiologiche convenzionali (TC, RM, PET) vengono trasformate in un grande numero di dati quantitativi, con l'obiettivo di estrarre informazioni non percepibili all'occhio umano. Queste informazioni comprendono caratteristiche relative alla morfologia, all'intensità dei voxel e alla texture, oltre a parametri derivati da trasformazioni matematiche avanzate. L'assunto di base è che le immagini mediche contengano molto più che semplici*

informazioni visive: esse racchiudono una vera e propria “impronta molecolare e biologica” del tumore.

Questo approccio potrebbe risultare di grande utilità anche nelle neoplasie testa-collo pediatriche, dove la rarità dei casi e la necessità di ridurre procedure invasive rendono preziosa ogni metodica che fornisca informazioni aggiuntive senza esporre il paziente a rischi ulteriori.

Anche in questo ambito, permangono sfide e difficoltà: la riproducibilità delle feature radiomiche, l'influenza delle variabilità tecniche di acquisizione e ricostruzione delle immagini, la necessità di standardizzare i processi di estrazione dei dati e la mancanza di validazioni multicentriche su larga scala. Per questo, la radiomica deve essere considerata un complemento all'analisi clinica tradizionale e non un suo sostituto, ponendosi come strumento di supporto nell'ambito di un modello di intelligenza aumentata. Si basa sull'estrazione automatizzata e quantitativa di un'ampia serie di caratteristiche matematiche (features) da immagini radiologiche convenzionali (TC, RM, PET).

L'obiettivo è trasformare immagini cliniche in **dati numerici ad alta dimensionalità**, che possono essere analizzati con algoritmi di *machine learning* e *deep learning* per identificare pattern associati a:

- diagnosi (distinguere tumori benigni da maligni);
- prognosi (probabilità di recidiva, sopravvivenza);
- predizione di risposta ai trattamenti.

In oncologia la radiomica promette di fornire **biomarcatori non invasivi**, integrabili con dati clinici, genetici e istopatologici, verso una medicina sempre più **personalizzata e predittiva**.

*La **proteomica** è la disciplina scientifica che studia tutte le proteine espresse da una cellula, un tessuto o un organismo in un determinato momento e in specifiche condizioni. Il termine deriva da proteoma, cioè l'insieme dinamico e variabile delle proteine, in analogia con il genoma (insieme dei geni). Mentre il genoma è relativamente stabile, il proteoma cambia costantemente in base a fattori come lo sviluppo, lo stato di salute o malattia, e gli stimoli ambientali.*

Uno studio multicentrico recente [13] ha applicato diversi approcci di *machine learning* alla proteomica del carcinoma papillare della tiroide pediatrico (PPTC) al fine di sviluppare un modello prognostico di rischio di recidiva. Dopo l'analisi di migliaia di proteine tumorali, sono state identificate 19 molecole chiave associate alla prognosi. Gli autori hanno confrontato vari algoritmi, tra cui modelli Cox proporzionali, LASSO-Cox regression, Support Vector Machine e Random Survival Forest (RSF). Mentre i modelli Cox e LASSO-Cox hanno mostrato buone capacità predittive ma limitate dalla natura lineare, e le SVM risultavano meno robuste su dati complessi e ad alta dimensionalità, il modello RSF si è distinto per accuratezza e stabilità. In particolare, l'RSF (estensione degli algoritmi random forest per dati di sopravvivenza) è in grado di gestire un gran numero di variabili correlate, catturare relazioni non lineari e stimare con precisione i tempi di recidiva. Il modello finale (**ProtRSF**) ha raggiunto un'accuratezza dell'88,2% e un C-index fino a 0,99, stratificando con efficacia i pazienti pediatrici in gruppi a basso

e alto rischio.

Globalmente, questo approccio evidenzia il valore del *machine learning* avanzato come strumento per la stratificazione prognostica personalizzata e la pianificazione del follow-up nei tumori tiroidei pediatrici, ma anche l'importanza di selezionare gli strumenti più adatti al campione che si ha a disposizione.

Nella tabella a seguire (**Tabella 1**) sono riportati i principali modelli statistici e di *machine learning* utilizzati nello studio sopra menzionato, con relativa descrizione, vantaggi e limiti, al fine di evidenziare le ragioni per cui il RSF si è dimostrato l'approccio più adatto per l'analisi dei dati proteomici complessi.

Tabella 1. Confronto tra principali modelli di analisi di sopravvivenza e di machine learning applicati alla proteomica del carcinoma papillare della tiroide pediatrico

Modello	Descrizione	Vantaggi	Limiti
Cox proportional hazard model	Modello statistico classico di sopravvivenza; valuta l'effetto delle variabili sul rischio assumendo rapporto costante nel tempo.	Robusto, standard nelle analisi di sopravvivenza.	Perde potenza con molte variabili correlate.
LASSO-Cox regression	Variante del Cox con penalizzazione (LASSO); seleziona automaticamente le variabili più importanti, riducendo l'overfitting.	Riduce overfitting e seleziona variabili rilevanti.	Resta lineare, meno adatta a interazioni complesse.
Support Vector Machine (SVM)	Algoritmo ML supervisionato che separa i dati in classi con un iperpiano ottimale; adattato alla sopravvivenza può classificare rischio alto/basso.	Buona capacità classificatoria in contesti lineari.	Richiede dati bilanciati, meno interpretabile su dataset complessi.
Random Survival Forest (RSF)	Estensione del random forest per dati di sopravvivenza; usa alberi decisionali multipli e stima la probabilità di recidiva nel tempo.	Gestisce alta dimensionalità, cattura relazioni non lineari, riduce overfitting, fornisce importanza variabili.	Maggiore complessità computazionale.

Algoritmi di *machine learning* possono essere utilizzati per predire il rischio di recidiva nel carcinoma papillare della tiroide, come dimostrato da uno studio pubblicato nel 2021 [14]. In una coorte di oltre 1000 pazienti, diversi modelli hanno raggiunto un'accuratezza superiore al 90%, con il Decision Tree (95%) e il LightGBM/stacking model (93%) come più performanti. Così come una analisi statistica condotta con finezza e precisione, l'intelligenza artificiale è di supporto nell'identificare i predittori di maggiore rilievo e le caratteristiche cliniche da analizzare con maggiore attenzione: nello studio sopra

menzionato, tra le variabili clinico-patologiche, il rapporto linfonodale (LNR) e le metastasi linfonodali controlaterali sono risultati i predittori più rilevanti per costruire modelli robusti di stratificazione del rischio.

*La **patologia digitale** è un campo della medicina diagnostica che utilizza tecnologie informatiche per acquisire, gestire, analizzare e condividere immagini digitali di preparati istologici, attraverso sistemi di scansione (whole slide imaging, WSI). In pratica, i vetrini tradizionali al microscopio vengono scansionati ad alta risoluzione per creare immagini digitali, che possono poi essere osservate su schermo, archiviate in modo sicuro e analizzate con strumenti di intelligenza artificiale o algoritmi di image analysis.*

Una volta digitalizzati, i vetrini istologici possono essere:

- visualizzati e condivisi in remoto (*telepatologia*),
- archiviati in modo sicuro e duraturo,
- analizzati mediante algoritmi di **intelligenza artificiale** e *deep learning* (in particolare CNN, convolutional neural networks).

I vantaggi principali della patologia digitale sono:

- **standardizzazione e tracciabilità** delle diagnosi,
- possibilità di **teleconsulto** e revisione collegiale,
- supporto algoritmico nell'**identificazione automatica di pattern istologici**, come la presenza di mitosi, necrosi, infiltrazione linfocitaria, margini tumorali,
- estrazione di **feature computazionali radiomiche/istomiche** integrabili con dati clinici e genetici.

AI E DECISION MAKING TERAPEUTICO: PERSONALIZZAZIONE

L'evoluzione dell'oncologia pediatrica si muove sempre più verso la medicina di precisione, in cui la scelta terapeutica non si limita alla tipologia di tumore ma tiene conto delle caratteristiche genetiche, biologiche e cliniche del singolo paziente. In questo scenario, l'Intelligenza Artificiale si configura come uno strumento in grado di integrare grandi quantità di dati eterogenei — genomici, trascrittomici, radiomici, clinici — per delineare profili predittivi complessi. L'obiettivo è duplice: identificare i pazienti che possono beneficiare di terapie mirate e, al contempo, ridurre procedure invasive o trattamenti potenzialmente tossici in soggetti a basso rischio.

Un esempio emblematico è rappresentato dalla **radiogenomica** [15], che correla i dati di imaging con profili molecolari e può contribuire a selezionare strategie terapeutiche meno aggressive in pazienti pediatrici con tumori testa-collo a prognosi favorevole. Analogamente, approcci basati su deep learning sono stati sperimentati nella *pianificazione radioterapica adattativa*, con l'obiettivo di modulare i volumi e le dosi sulla base della risposta tumorale e della crescita del paziente, riducendo gli effetti collaterali tardivi.

Uno studio multicentrico retrospettivo [16] ha valutato l'impiego di *machine learning* su dati radiomici estratti da risonanze magnetiche preoperatorie di bambini con medulloblastoma (n di soggetti reclutati = 263). È stato sviluppato un classificatore sequenziale capace di distinguere le quattro sottoclassi molecolari clinicamente rilevanti, raggiungendo prestazioni elevate (F1 micro-mediato 88%, AUC fino al 98% per la

distinzione gruppo 3 vs gruppo 4). Le caratteristiche radiomiche più utili provenivano da analisi di texture e intensità. Questi risultati dimostrano il potenziale di strategie radiogenomiche basate su MRI per supportare la stratificazione del rischio e le decisioni terapeutiche nei pazienti pediatrici con medulloblastoma.

Da una prospettiva puramente chirurgica, algoritmi intraoperatori possono supportare il riconoscimento dei margini tumorali o l'individuazione di strutture critiche, contribuendo a interventi più conservativi. Nei trial farmacologici, infine, i modelli predittivi vengono utilizzati per identificare sottogruppi di pazienti in grado di rispondere a terapie target, evitando esposizioni non necessarie.

Nonostante i progressi, è fondamentale sottolineare che la **personalizzazione terapeutica in pediatria** va oltre la dimensione molecolare: essa deve considerare lo sviluppo psicofisico, il contesto familiare e gli effetti a lungo termine delle terapie. L'IA, in questo senso, non sostituisce il giudizio clinico, ma offre strumenti per amplificarne la capacità di adattare le decisioni alla complessità del singolo bambino.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI E FOLLOW-UP: AI MOME MEMORIA CLINICA

La gestione del follow-up nelle neoplasie testa-collo pediatriche rappresenta una delle sfide più delicate: non solo per la necessità di monitorare il rischio di recidiva, ma anche per la prevenzione e il trattamento delle sequele tardive, che possono compromettere lo sviluppo e la qualità di vita dei pazienti guariti. In questo contesto, l'Intelligenza Artificiale si propone come una vera e propria **memoria clinica dinamica**, capace di integrare longitudinalmente dati provenienti da cartelle cliniche elettroniche, immagini seriali, referti istologici e parametri riportati dai pazienti (i cosiddetti "patient reported outcomes").

Modelli predittivi basati su ML e DL sono già stati utilizzati per stimare il rischio di recidiva, la sopravvivenza libera da malattia o la comparsa di tossicità tardive. In ambito pediatrico, tali strumenti assumono un valore aggiunto poiché consentono di calibrare la frequenza e la tipologia dei controlli, riducendo esami non necessari e, al tempo stesso, garantendo un monitoraggio personalizzato nei casi a rischio più elevato.

Un'ulteriore area di sviluppo riguarda la **telemedicina supportata da IA**: sistemi di smartphone-based otoscopia, analisi automatica della voce o wearable devices in grado di rilevare parametri vitali possono alimentare piattaforme di sorveglianza continua, favorendo un follow-up più vicino al domicilio del paziente e meno gravoso per le famiglie. L'analisi in tempo reale di questi dati consente di intercettare precocemente segni di recidiva o complicanze, con un impatto diretto sulla tempestività delle cure.

Infine, l'utilizzo di registri digitali potenziati dall'IA può costituire una risorsa preziosa anche per la ricerca, permettendo di analizzare dati di real-world evidence e di identificare fattori prognostici su coorti multicentriche.

L'IA nel follow-up (pediatrico e non) non è solo uno strumento di sorveglianza, ma una piattaforma per trasformare l'esperienza clinica individuale in conoscenza collettiva, a beneficio della comunità scientifica e dei pazienti futuri.

STRUMENTI PER INIZIARE ED ESERCITARSI IN AUTONOMIA

Per avvicinarsi in modo semplice al machine learning, esistono diverse piattaforme open source che consentono di costruire e testare modelli predittivi anche senza avere competenze avanzate di programmazione. Tra queste, uno degli strumenti più intuitivi e diffusi è Orange Data Mining [17].

Orange è un software gratuito, sviluppato dall'Università di Lubiana, che offre un'interfaccia grafica basata su blocchi (widget). Ogni blocco rappresenta un'operazione (importazione dei dati, pulizia, scelta dell'algoritmo, visualizzazione dei risultati, ecc.) e può essere collegato ad altri per costruire un vero e proprio workflow di analisi. L'utente può così provare facilmente diversi algoritmi (ad esempio Random Forest, Support Vector Machine, reti neurali) e confrontarne le prestazioni tramite metriche standard come accuratezza, sensibilità, specificità o area sotto la curva ROC. Questo approccio "visuale" è particolarmente utile in contesti clinici e di ricerca traslazionale, dove la trasparenza del processo è essenziale per condividere e discutere i risultati anche con chi non ha un background informatico.

Oltre a Orange, esistono altri software open source analoghi:

- **WEKA (Waikato Environment for Knowledge Analysis)**: molto usato in ambito accademico, permette di applicare numerosi algoritmi ML a dataset clinici e biologici, con interfaccia grafica o script in Java.
- **KNIME (Konstanz Information Miner)**: una piattaforma modulare con interfaccia a flusso, molto potente per l'integrazione di dati clinici, biologici e omici; supporta l'uso di Python e R per utenti più avanzati.
- **RapidMiner (Community Edition)**: software open source con interfaccia simile a KNIME, orientato al data mining e al machine learning applicato ai dati clinici e aziendali.
- **Scikit-learn (Python)**: non è un software grafico, ma una libreria estremamente diffusa in Python, ottima per chi desidera imparare a programmare modelli ML in maniera flessibile.

Per mostrare concretamente il funzionamento di un algoritmo di machine learning, è stato creato con l'ausilio di ChatGPT un dataset sintetico in formato Excel/CSV, strutturato per simulare la classificazione dei noduli tiroidei pediatrici. Il file contiene **120 osservazioni** con dieci variabili descrittive (età, sesso, dimensioni del nodulo, composizione ecografica, margini, presenza di alone, foci ecogenici, stato linfonodale, classe citologica Bethesda) e una variabile di esito (**histology**), indicata come target, che distingue tra noduli *Benign* e *Nonbenign*. La distribuzione delle classi risulta equilibrata (55 benigni, 65 non benigni), condizione utile per testare modelli predittivi senza eccessivo sbilanciamento.

Il dataset è stato importato in **Orange Data Mining** tramite il widget *File* e successivamente configurato con *Select Columns*, impostando la variabile *histology* come **Target** (Figura 1), mentre le restanti variabili sono state definite come **Features**. Successivamente, il classificatore **Random Forest** è stato applicato collegandolo a un modulo di valutazione (*Test & Score*), convalidato tramite cross-validation a 10 fold. Per una valutazione grafica e intuitiva delle prestazioni, i risultati sono stati visualizzati con

i widget *Confusion Matrix* (Figura 2) e *ROC Analysis* (Figura 3)

Figura 1. la variabile “histology” è stata impostata come “Target”. Fonte: autore del capitolo.

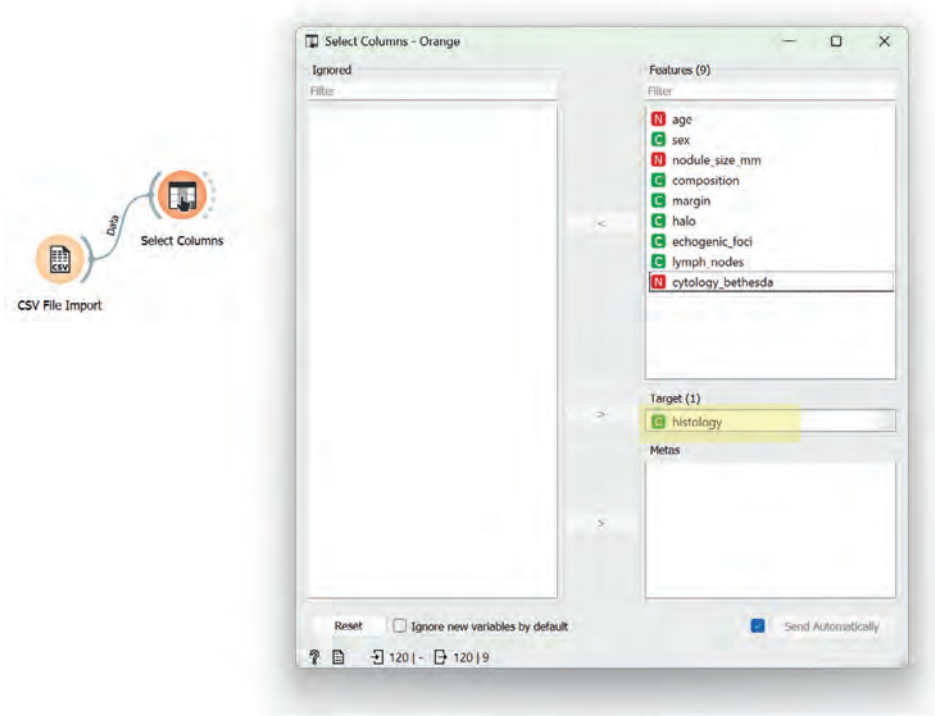


Figura 2. confusion matrix. Fonte: autore del capitolo.

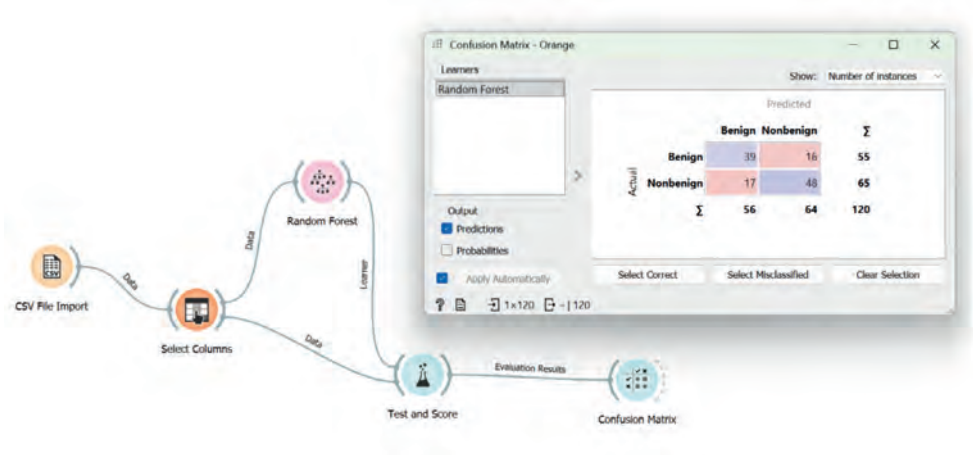
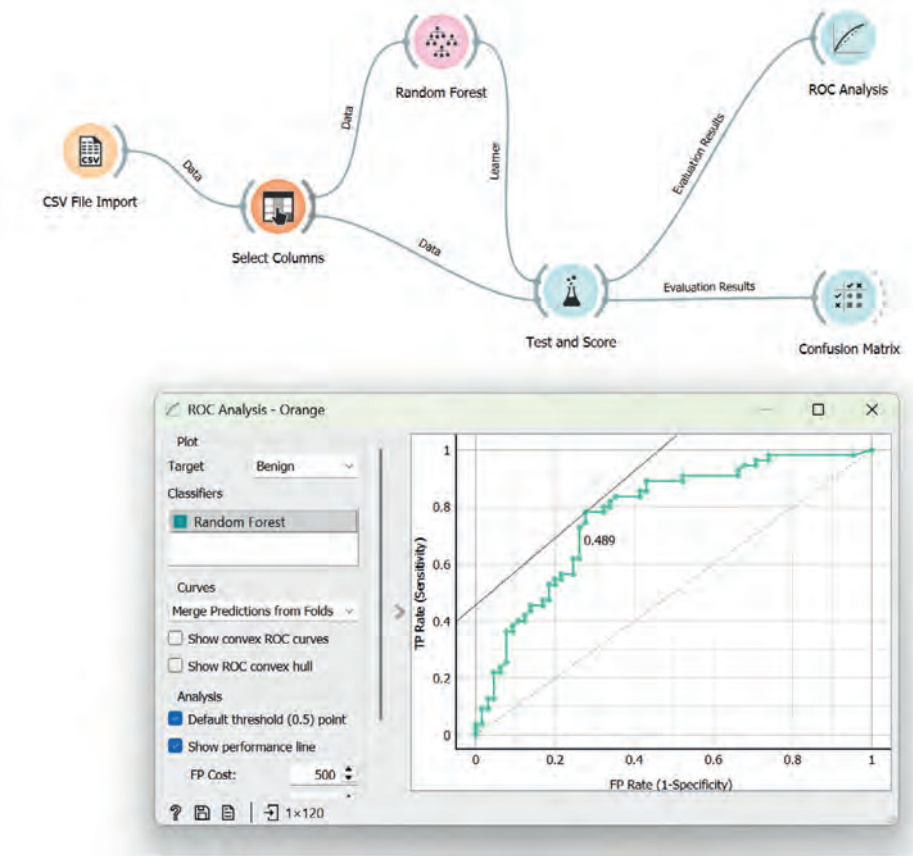


Figura 3. ROC analysis. Fonte: autore del capitolo.



Parte superiore (schema dei widget)

- **CSV File Import:** rappresenta il punto di ingresso dei dati, cioè il dataset in formato CSV precedentemente generato da chatGPT.
- **Select Columns:** consente di definire quali variabili sono usate come predittori (features) e quale è l'obiettivo della predizione (in questo caso *histology*).
- **Random Forest:** è l'algoritmo di apprendimento automatico utilizzato per costruire il modello predittivo
- **Test and Score:** serve a valutare le prestazioni del modello con tecniche di validazione incrociata, restituendo metriche come accuratezza, AUC, precisione e sensibilità.
- **ROC Analysis e Confusion Matrix:** sono due strumenti di *visualizzazione* dei risultati. Nel workflow mostrato, entrambi ricevono gli *Evaluation Results* da *Test and Score* per produrre rappresentazioni grafiche.

Le **Figure 2 e 3** illustrano un flusso di lavoro completo in Orange, con il quale è stato addestrato e valutato un classificatore Random Forest. La curva ROC (**Figura 3**) ottenuta

evidenzia che il modello ha una capacità di distinguere noduli benigni da noduli non benigni superiore al caso, con un'area sotto la curva (AUC) che si colloca in una fascia considerata soddisfacente.

In sintesi, l'esperimento ha mostrato che, anche a partire da un dataset *sintetico*, strumenti open source come Orange consentono di applicare algoritmi complessi quali le Random Forest in modo semplice e visivamente intuitivo.

Le metriche di performance ottenute (AUC, accuratezza, matrice di confusione) offrono un quadro immediato dell'efficacia predittiva del modello e delle sue limitazioni, rendendo la piattaforma adatta sia a scopi didattici che applicativi.

IL VALORE INSOSTITUIBILE DEL GIUDIZIO CLINICO

Pasquale [18] analizza il rapporto tra intelligenza artificiale e giudizio professionale, sottolineando come l'uso crescente di algoritmi di *machine learning* non possa sostituire la capacità critica del professionista. L'autore evidenzia che, sebbene i sistemi di AI possano fornire previsioni con alta accuratezza, restano limitati da problemi di trasparenza, bias nei dati e ridotta contestualizzazione clinica. Il giudizio clinico rimane quindi insostituibile per integrare i risultati algoritmici all'interno di scenari complessi, in cui valori, etica ed esperienza giocano un ruolo centrale. Pasquale conclude che l'AI deve essere vista come strumento complementare, capace di supportare ma non rimpiazzare le decisioni dei professionisti, ribadendo l'importanza di mantenere il medico come attore principale nelle scelte terapeutiche e organizzative.

Alla luce delle evidenze disponibili, emerge con chiarezza che il valore aggiunto dell'intelligenza artificiale risiede nella capacità di supportare il medico, non di sostituirlo [19]. Alcuni aspetti fondamentali rimangono infatti insostituibili. Il clinico è in grado di integrare le informazioni tecnologiche con l'anamnesi, l'esame obiettivo, lo sviluppo psicofisico e il contesto familiare del paziente, offrendo una visione complessiva che nessun algoritmo può replicare. Inoltre, se i modelli di *machine learning* si limitano a fornire stime probabilistiche, solo il medico è in grado di interpretarle, valutando rischi, benefici ed eccezioni sulla base della singolarità clinica di ciascun caso. A ciò si aggiunge la dimensione etica ed empatica: la relazione medico-paziente, soprattutto in pediatria, costituisce un elemento intrinseco di cura che non può essere sostituito da sistemi automatizzati. Infine, nella gestione dei tumori testa-collo pediatrici, la complessità decisionale richiede necessariamente un approccio multidisciplinare, fondato sul confronto tra diverse figure specialistiche, un processo che resta ben al di là delle possibilità di un algoritmo.

SFIDE ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

Le evidenze scientifiche attuali mostrano come l'Intelligenza Artificiale in otorinolaringoiatria e in chirurgia pediatrica abbia già raggiunto risultati di grande interesse, soprattutto in termini di accuratezza diagnostica e predittiva. Tuttavia, i limiti legati a bias, mancanza di validazione esterna e difficoltà interpretative impongono cautela: affidarsi esclusivamente all'algoritmo significherebbe correre rischi clinici ed etici rilevanti.

In questa prospettiva, è utile richiamare il concetto di “**augmented intelligence**”, contrapposto a quello di *artificial intelligence*. Come proposto da Dégallier-Rochat e colleghi [20], l'obiettivo non deve essere la sostituzione del medico con la macchina, ma piuttosto la **complementarità**: un modello in cui la tecnologia non rimpiazza, bensì potenzia le capacità umane. L'IA può analizzare grandi moli di dati, estrarre pattern e fornire predizioni rapide; il clinico, invece, mantiene il controllo decisionale, contestualizza i risultati e integra elementi che sfuggono a qualunque algoritmo, come i valori del paziente, il contesto familiare e le implicazioni etiche.

Questo approccio antropocentrico, centrato sul concetto di *human-in-command*, non solo riduce il rischio di errori o distorsioni, ma valorizza le sinergie tra medico e tecnologia. L'IA diventa così un alleato per migliorare precisione, efficienza e personalizzazione delle cure, senza ridurre il ruolo del clinico a semplice esecutore.

In altre parole, la vera innovazione non consiste nel delegare all'algoritmo la responsabilità delle scelte, ma nel creare un sistema di intelligenza aumentata in cui la macchina amplifica le capacità del medico, garantendo al tempo stesso sicurezza, equità e umanità nella gestione delle neoplasie testa-collo pediatriche.

Per l'esperienza di chi scrive, a contatto con gruppi di ricerca che quotidianamente utilizzano l'intelligenza artificiale, emerge spesso una tendenza a raccogliere grandi quantità di dati eterogenei, senza una chiara ipotesi di partenza, per poi “affidarli” agli algoritmi nella speranza di scoprire relazioni. Questo approccio, pur potenzialmente produttivo, e che raramente manca di fornire risultati, rischia di capovolgere il metodo scientifico tradizionale (ipotesi → sperimentazione → risultati → teoria), ponendo la “teoria” a monte del processo.

La domanda cruciale diventa quindi: stiamo davvero costruendo conoscenza clinicamente utile, o soltanto producendo correlazioni statistiche prive di reale significato biologico/clinico?

Bibliografia

1. Huang, A. E., & Valdez, T. A. (2024). Artificial Intelligence and Pediatric Otolaryngology. *Otolaryngologic clinics of North America*, 57(5), 853–862. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2024.04.011>
2. Navarathna, N., Kanhere, A., Gomez, C., & Isaiah, A. (2025). Artificial intelligence in pediatric otolaryngology: A state-of-the-art review of opportunities and pitfalls. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 194, 112369. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2025.112369>
3. Pham, T. D., Teh, M. T., Chatzopoulou, D., Holmes, S., & Coulthard, P. (2024). Artificial Intelligence in Head and Neck Cancer: Innovations, Applications, and Future Directions. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 31(9), 5255–5290. <https://doi.org/10.3390/curroncol31090389>
4. 10. Cesmebasi, A., Gabriel, A., Niku, D., Bukala, K., Donnelly, J., Fields, P. J., Tubbs, R. S., & Loukas, M. (2014). Pediatric head and neck tumors: an intra-demographic analysis using the SEER* database. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 2536–2542. <https://doi.org/10.12659/MSM.891052>
5. Paulson, V. A., Rudzinski, E. R., & Hawkins, D. S. (2019). Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes*, 10(9), 723. <https://doi.org/10.3390/genes10090723>
6. Crowson, M. G., Ranisau, J., Eskander, A., Babier, A., Xu, B., Kahmke, R. R., Chen, J. M., & Chan, T. C. Y. (2020). A contemporary review of machine learning in otolaryngology-head and neck surgery. *The Laryngoscope*, 130(1), 45–51. <https://doi.org/10.1002/lary.27850>
7. Radebe, L., van der Kaay, D. C. M., Wasserman, J. D., & Goldenberg, A. (2021). Predicting Malignancy in Pediatric Thyroid Nodules: Early Experience With Machine Learning for Clinical Decision Support. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(12), e5236–e5246. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab435>
8. Ha, E. J., Lee, J. H., Mak, N., Duh, A. K., Tong, E., Yeom, K. W., & Meister, K. D. (2025). A Deep Learning-Based Artificial Intelligence Model Assisting Thyroid Nodule Diagnosis and Management: Pilot Results for Evaluating Thyroid Malignancy in Pediatric Cohorts. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 35(6), 652–661. <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0627>
9. Elahmedi, M., Sawhney, R., Guadagno, E., Botelho, F., & Poenaru, D. (2024). The State of Artificial Intelligence in Pediatric Surgery: A Systematic Review. *Journal of pediatric surgery*, 59(5), 774–782. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2024.01.044>
10. Saeidi, H., Opfermann, J. D., Kam, M., Raghunathan, S., Leonard, S., & Krieger, A. (2018). A Confidence-Based Shared Control Strategy for the Smart Tissue Autonomous Robot (STAR). *Proceedings of the ... IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems. IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*, 2018, 1268–1275. <https://doi.org/10.1109/IROS.2018.8594290>

11. Guha, A., Connor, S., Anjari, M., Naik, H., Siddiqui, M., Cook, G., & Goh, V. (2020). Radiomic analysis for response assessment in advanced head and neck cancers, a distant dream or an inevitable reality? A systematic review of the current level of evidence. *The British journal of radiology*, 93(1106), 20190496. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190496>
12. Jethanandani, A., Lin, T. A., Volpe, S., Elhalawani, H., Mohamed, A. S. R., Yang, P., & Fuller, C. D. (2018). Exploring Applications of Radiomics in Magnetic Resonance Imaging of Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *Frontiers in oncology*, 8, 131. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00131>
13. Wang, Z., Wang, H., Zhou, Y., Li, L., Lyu, M., Wu, C., He, T., Tan, L., Zhu, Y., Guo, T., Wu, H., Zhang, H., & Sun, Y. (2024). An individualized protein-based prognostic model to stratify pediatric patients with papillary thyroid carcinoma. *Nature communications*, 15(1), 3560. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47926-w>
14. Park, Y. M., & Lee, B. J. (2021). Machine learning-based prediction model using clinico-pathologic factors for papillary thyroid carcinoma recurrence. *Scientific reports*, 11(1), 4948. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84504-2>
15. Roberson, J. D., 2nd, Burnett, O. L., 3rd, & Robin, N. (2016). Radiogenomics: towards a personalized radiation oncology. *Current opinion in pediatrics*, 28(6), 713–717. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000408>
16. Zhang, M., Wong, S. W., Wright, J. N., Wagner, M. W., Toescu, S., Han, M., Tam, L. T., Zhou, Q., Ahmadian, S. S., Shpanskaya, K., Lummus, S., Lai, H., Eghbal, A., Radmanesh, A., Nemelka, J., Harward, S., 2nd, Malinzak, M., Laughlin, S., Perreault, S., Braun, K. R. M., ... Yeom, K. W. (2022). MRI Radiogenomics of Pediatric Medulloblastoma: A Multicenter Study. *Radiology*, 304(2), 406–416. <https://doi.org/10.1148/radiol.212137>
17. Demšar, J., & Zupan, B. (2024). Hands-on training about data clustering with orange data mining toolbox. *PLoS computational biology*, 20(12), e1012574. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1012574>
18. Frank Pasquale; Professional Judgment in an Era of Artificial Intelligence and Machine Learning. *boundary* 21 February 2019; 46 (1): 73–101. doi: <https://doi.org/10.1215/01903659-7271351>
19. Topol E. J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature medicine*, 25(1), 44–56. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
20. Dégallier-Rochat, S., Kurpicz-Briki, M., Endrissat, N., & Yatsenko, O. (2022). Human augmentation, not replacement: A research agenda for AI and robotics in the industry. *Frontiers in robotics and AI*, 9, 997386. <https://doi.org/10.3389/frobt.2022.997386>

CAPITOLO 25

Radioterapia e Terapia Radiometabolica

Radioterapia e Terapia Radiometabolica (<i>Maria Antonietta Gambacorta, Maria Carmen Garganese, Luca Tagliaferri, Silvia Chiesa, Elisa Meldolesi, Bruno Fionda, Silvia Mariani</i>)	473
Carcinoma del Rinofaringe	474
Tumori della Lingua	474
Tumori delle Ghiandole Salivari	475
Tumori Laringei	476
Tumori Odontogeni	477
Tumori dell'orbita	477
Neuroblastomi	478
Tumori Primitivi del Sistema Nervoso Centrale	479
Tumori a Cellule Germinali (germ cell tumors, GCTs)	482
La Radioterapia Interventistica	483
La Terapia Radiometabolica	484
Bibliografia	489

RADIOTERAPIA E TERAPIA RADIOMETABOLICA

Maria Antonietta Gambacorta¹, Maria Carmen Garganese², Luca Tagliaferri¹, Silvia Chiesa³, Elisa Meldolesi¹, Bruno Fionda¹, Silvia Mariani³

¹ *Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" – IRCCS, Roma*

² *U.O.C. Medicina Nucleare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*

³ *Dipartimento Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" – IRCCS, Roma*

La radioterapia costituisce uno strumento fondamentale nella gestione di diversi tumori della testa e del collo in età pediatrica, in particolare nel carcinoma rinofaringeo e nei rabdomiosarcomi, ma anche in alcune neoplasie rare come i carcinomi delle ghiandole salivari dei tumori odontogeni. Nei protocolli internazionali più recenti, elaborati dal Children's Oncology Group (COG) e dalla rete europea SIOPE/ERN-PaedCan, la radioterapia rappresenta un elemento imprescindibile delle strategie multimodali, generalmente in associazione alla chemioterapia [1-2].

In età pediatrica, tuttavia, l'impiego della radioterapia deve tenere conto della maggiore vulnerabilità ai danni tardivi, quali alterazioni della crescita cranio-facciale, ipoacusia, disfunzioni endocrine e rischio di secondi tumori. Per questo motivo i protocolli pediatrici più recenti (es. COG, SIOPE/ERN-PaedCan) raccomandano l'utilizzo di tecniche altamente conformate quali la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), la radioterapia volumetrica ad arco (VMAT), la radioterapia guidata dalle immagini (IGRT), la protonterapia, gli approcci adattativi e una pianificazione attenta al risparmio degli organi a rischio, con margini ridotti e dosi personalizzate.

Negli ultimi anni l'implementazione tecnologica di tecniche radioterapiche con fotoni dall'IMRT alla VMAT, che permettono di modellare la distribuzione di dose attorno al volume bersaglio con grande precisione, hanno consentito di ridurre l'esposizione di strutture come le ghiandole salivari, il midollo spinale e le orbite, limitando la tossicità acuta e tardiva [3].

Anche la protonterapia offre in questo contesto un vantaggio dosimetrico sostanziale, che, per le sue caratteristiche fisiche, consente di depositare la massima energia a livello del tumore, riducendo in alcuni casi il profilo di tossicità sia acuto che tardivo [4].

Va tuttavia sottolineato che anche la protonterapia presenta limiti tecnici e logistici: la maggiore sensibilità alle variazioni anatomiche impone l'uso di pianificazioni robuste e, in alcuni casi, di approcci adattativi [5]. Inoltre, la disponibilità di centri specializzati è ancora limitata e i costi sono più elevati rispetto alle tecniche fotoniche avanzate, rendendo necessaria un'attenta selezione dei pazienti [5].

Ad oggi, pertanto, le tecniche avanzate con fotoni rimangono uno standard consolidato ed efficace sebbene la protonterapia sia un'opzione utile in alcune situazioni a ridurre la tossicità senza compromettere il controllo oncologico. La scelta tra fotoni e protoni resta

comunque guidata da un bilanciamento tra beneficio clinico atteso, fattibilità tecnica e impatto sulla qualità di vita a lungo termine.

CARCINOMA DEL RINOFARINGE

Il carcinoma rinofaringeo in età pediatrica è una neoplasia rara, ma rappresenta il carcinoma epiteliale più frequente della testa e del collo in adolescenti e bambini. La radioterapia, associata alla chemioterapia, costituisce lo standard terapeutico. A differenza degli adulti, i protocolli pediatrici integrano regimi di chemioterapia neoadiuvante per ridurre la massa tumorale e facilitare l'irradiazione, con l'obiettivo di minimizzare la tossicità tardiva.

I protocolli internazionali [1-3-6] prevedono dosi comprese tra 66 e 70 Gy in frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/die) al tumore primitivo, con copertura elettiva delle stazioni linfonodali e uso sistematico della chemioterapia concomitante (cisplatino-based).

Le tossicità acute più comuni sono rappresentate dalla possibile insorgenza di mucosite, disfagia, xerostomia, perdita di peso, otite media secretiva. Tra le tardive invece si annoverano ipoacusia, alterazioni della crescita cranio-facciale, disfunzioni endocrine (ipotiroidismo, deficit GH), xerostomia cronica, trisma e rischio di secondi tumori radioindotti.

TUMORI DELLA LINGUA

Il tumore della lingua in età pediatrica è estremamente raro e può presentarsi con differenti istotipi:

- **Rabdomiosarcoma (RMS)**: la forma più frequente, parte dello spettro dei sarcomi dei tessuti molli.
- **Carcinoma squamocellulare (SCC)**: eccezionale nei bambini, più tipico dell'adolescente.
- **Altri istotipi rari** (melanoma mucosale, tumori neuroendocrini, sarcomi non-rabdomiosarcoma).

La gestione terapeutica dipende in modo cruciale dall'istologia, ma la radioterapia è spesso indicata come trattamento locale complementare alla chirurgia o come parte di un approccio multimodale.

Il **rabdomiosarcoma della lingua** rappresenta la forma più frequente di tumore della lingua in età pediatrica e richiede un approccio terapeutico multimodale, come previsto dai principali protocolli internazionali [7-8]. Il trattamento integra chemioterapia sistemica, chirurgia con intento conservativo e radioterapia, con l'obiettivo di ottenere il massimo controllo locale riducendo al minimo le sequele funzionali.

La radioterapia riveste un ruolo cruciale soprattutto nei casi in cui l'intervento chirurgico non consenta una resezione completa o permanga malattia residua. In queste situazioni, infatti, diventa determinante per consolidare il controllo loco-regionale e migliorare le probabilità di guarigione. Le dosi raccomandate dai protocolli europei sono quelle che si applicano per i RMS non-parameningeali e variano principalmente in base all'estensione della malattia residua: si prescrivono generalmente 41.4 Gy in 23 frazioni

nei pazienti con residuo microscopico (Group II) e/o con coinvolgimento linfonodale e fino a 59,4 Gy in sottogruppi selezionati di residuo macroscopico (Group III) [9-10].

Il **carcinoma squamocellulare della lingua** in età pediatrica è una condizione eccezionalmente rara, con un'incidenza stimata inferiore all'1% dei tumori della lingua in questa fascia di età. Per SCC pediatrico mancano protocolli dedicati: la pratica clinica segue le linee guida dell'adulto (NCCN, ESMO) adattate all'età pediatrica. L'approccio di prima scelta è rappresentato dalla chirurgia, con l'obiettivo di ottenere una resezione completa a margini liberi, garantendo al contempo la massima conservazione funzionale possibile.

La radioterapia trova indicazione come trattamento adiuvante in presenza di fattori prognostici sfavorevoli, quali margini chirurgici positivi, invasione perineurale, interessamento linfonodale o stadi avanzati di malattia. In alternativa, la radioterapia può assumere un ruolo definitivo nei casi in cui la chirurgia non sia tecnicamente praticabile o comporti gravi compromissioni funzionali. Le dosi comunemente utilizzate nei protocolli clinici si collocano attorno a 60–66 Gy sul tumore primitivo e a 50–54 Gy sui volumi linfonodali elettivi [11].

Un ulteriore gruppo è costituito dai **sarcomi non rhabdomyosarcoma (non-RMS)**, come il fibrosarcoma o il sarcoma sinoviale. Anche per questi tumori la chirurgia è il trattamento principale, ma la radioterapia assume un ruolo fondamentale quando non è possibile ottenere una resezione radicale o persiste malattia residua. In tali circostanze, le dosi variano tra 50.4 e 59.4 Gy, modulandosi in base al grado istologico del tumore e alla presenza di margini chirurgici liberi o infiltrati [12].

Infine, la lingua in età pediatrica può essere sede, seppur molto raramente, di altri istotipi tumorali. Tra questi, il **melanoma mucosale** rappresenta una condizione eccezionale e particolarmente aggressiva. Il trattamento di scelta è la chirurgia, che mira a una resezione completa, spesso complessa per la localizzazione. Nei casi in cui la malattia si presenti in stadio avanzato o vi siano margini chirurgici positivi, la radioterapia adiuvante diventa indicata, con dosi generalmente comprese tra 60 e 66 Gy.

Tra le tossicità acute più frequenti si annoverano la possibile comparsa di mucosite, xerostomia, alterazioni del gusto, disturbi della masticazione, disfagia e perdita di peso. Tra le tardive, invece, la possibile insorgenza di alterazioni della crescita mandibolare, trisma, xerostomia cronica, ipoacusia (se campi vicini), disturbi dentali, secondi tumori.

TUMORI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

I tumori delle ghiandole salivari sono estremamente rari in età pediatrica, ma costituiscono una quota significativa delle neoplasie epiteliali del distretto testa-collo in bambini e adolescenti. L'istotipo più frequente è il carcinoma mucoepidermoide, seguito da altri come l'adenocarcinoma, il carcinoma adenoideo cistico e il carcinoma acinare. Nonostante la loro rarità, questi tumori sono clinicamente rilevanti per la complessità della gestione terapeutica e per il potenziale impatto sulle funzioni orali e sulla qualità di vita.

Le raccomandazioni più recenti derivano dal consenso internazionale SIOPE/ERN-PaedCan (2020) e dalle schede informative del PDQ-NCI [3], che sottolineano come la

chirurgia rappresenti il trattamento di prima scelta che mira, quando possibile, alla resezione completa con margini liberi. La radioterapia adiuvante assume un ruolo fondamentale per ridurre il rischio di recidiva loco-regionale in tutti quei casi ad alto rischio in cui si riscontrino margini positivi, invasione perineurale, interessamento linfonodale, alto grado istologico o malattia avanzata. In scenari non resecabili, la radioterapia può essere utilizzata come trattamento definitivo, spesso in combinazione con la chemioterapia, anche se l'esperienza pediatrica in questo ambito è molto limitata. Le dosi radioterapiche si collocano generalmente tra:

- 60–66 Gy al letto tumorale nei casi di margini positivi o malattia residua macroscopica.

- 50–54 Gy ai volumi elettivi, in particolare alle stazioni linfonodali regionali a rischio.

Le possibili tossicità acute di un trattamento radioterapico in questa sede sono rappresentate da mucosite, xerostomia e dolore locale, mentre tra le tossicità tardive si annoverano alterazioni della crescita mandibolare, trisma, ipofunzione salivare cronica e danni dentali. Per i bambini, queste sequele hanno un peso particolarmente rilevante sullo sviluppo, sulla funzione orale e sulla qualità di vita, rendendo indispensabile un'attenta pianificazione volta al massimo risparmio degli organi a rischio.

TUMORI LARINGEI

I tumori maligni della laringe in età pediatrica sono estremamente rari, rappresentando meno dell'1% delle neoplasie testa-collo nei bambini e adolescenti. L'istotipo più frequentemente riportato è il **carcinoma squamocellulare (SCC)**, sebbene in letteratura siano descritti anche casi di **rabdomiosarcoma** e altre neoplasie mesenchimali. L'esperienza terapeutica deriva principalmente da casi clinici isolati e piccole serie, mentre non esistono protocolli pediatrici specifici; per questo motivo, la gestione viene spesso mutuata dalle linee guida dell'adulto, adattata alle peculiarità pediatriche. Tuttavia, l'analisi dei dati disponibili mostra che la radioterapia è in grado di assicurare un buon controllo loco-regionale in scenari ad alto rischio, a fronte di tossicità che devono essere attentamente bilanciate con le esigenze di crescita e sviluppo. Il PDQ-NCI (2025) [9] conferma che il trattamento del carcinoma laringeo pediatrico segue sostanzialmente le strategie dell'adulto, con chirurgia e radioterapia come pilastri principali, adattando però le scelte terapeutiche all'età e alla funzione vocale.

Il trattamento di scelta per il carcinoma laringeo è la chirurgia, mirata alla rimozione completa della neoplasia con il massimo risparmio funzionale. Nei bambini, però, l'approccio chirurgico può comportare esiti invalidanti sulla voce, sulla deglutizione e sulla crescita della laringe, rendendo cruciale la valutazione multidisciplinare.

La radioterapia può assumere un ruolo importante nel trattamento dei tumori laringei pediatrici in due circostanze principali. Da un lato, viene utilizzata come terapia adiuvante successiva all'intervento chirurgico, quando sussistono fattori di rischio come margini positivi, invasione perineurale, coinvolgimento linfonodale o uno stadio di malattia localmente avanzato. Dall'altro lato, la radioterapia può essere impiegata come trattamento definitivo nei casi in cui la chirurgia non sia realizzabile per motivi anatomici o funzionali, o comporterebbe una compromissione inaccettabile della qualità di vita,

ad esempio con gravi danni alla voce o alla deglutizione.

Le dosi radioterapiche utilizzate ricalcano quelle dell'adulto: in genere si somministrano 60–66 Gy al tumore primitivo e 50–54 Gy ai volumi linfonodali elettivi.

Tra le complicanze precoci si riscontrano più frequentemente mucosite, disfagia e alterazioni della voce, mentre a lungo termine possono svilupparsi fibrosi laringea, trisma, stenosi e, nei casi più gravi, una disfonia permanente. Nei bambini, inoltre, l'irradiazione può interferire con la normale crescita della laringe e delle strutture circostanti, motivo per cui è fondamentale ricorrere a tecniche di alta precisione, capaci di garantire un adeguato controllo della malattia minimizzando al contempo le sequele sullo sviluppo e sulla qualità di vita.

TUMORI ODONTOGENI

I tumori odontogeni sono lesioni rare che originano dai tessuti coinvolti nello sviluppo del dente. In età pediatrica si presentano per lo più come forme benigne (ad esempio ameloblastoma, odontoma), mentre le varianti maligne (carcinoma odontogeno, ameloblastoma maligno, sarcomi odontogeni) sono eccezionali. La sede tipica è la mandibola, meno frequentemente la mascella.

La radioterapia nei tumori odontogeni pediatrici ha un impiego molto limitato e viene presa in considerazione solo in circostanze particolari. Può essere indicata nei tumori odontogeni maligni che non risultano resecabili chirurgicamente o che recidivano dopo il trattamento, quando un nuovo intervento non sia praticabile o comporterebbe una morbidità eccessiva. Un altro scenario, ancor più raro, è rappresentato dagli ameloblastomi recidivi o particolarmente aggressivi, nei quali la chirurgia non è nuovamente possibile: in questi casi la RT può offrire un'opzione terapeutica alternativa. Tuttavia, in età pediatrica, il ricorso alla radioterapia viene valutato con estrema cautela. La particolare radiosensibilità dei tessuti in crescita espone infatti al rischio di complicanze tardive di rilievo, quali l'osteo-radionecrosi mandibolare, le alterazioni dento-facciali e l'aumento della probabilità di sviluppare secondi tumori. Proprio per questo, la radioterapia non rappresenta un trattamento standard, ma una risorsa da riservare a casi selezionati e gestita in centri altamente specializzati.

TUMORI DELL'ORBITA

I tumori orbitali nei bambini, benché rari, rappresentano una sfida terapeutica per la delicatezza della sede, la funzione visiva da preservare e la vicinanza a strutture critiche (nervo ottico, globo, ossa orbite). Tra questi, il più frequente è il **rabdomiosarcoma orbitario** (RMS orbitario), che richiede un approccio multimodale combinando chirurgia, chemioterapia e radioterapia per ottenere il miglior equilibrio tra controllo locale e preservazione funzionale.

La radioterapia svolge un ruolo fondamentale nel controllo locale delle neoplasie orbitali pediatriche, soprattutto in quelle situazioni in cui una resezione completa non è praticabile o comporterebbe esiti funzionali ed estetici gravemente invalidanti. In questo distretto particolarmente delicato, la possibilità di evitare procedure mutilanti come l'enucleazione o l'exenteratio e di mantenere il globo oculare, ha un impatto enorme

sulla qualità di vita dei piccoli pazienti. Per questo motivo, in alcuni tumori orbitari selezionati, la radioterapia può essere utilizzata come trattamento definitivo, consentendo un controllo locale efficace senza sacrificare la funzione visiva o l'aspetto estetico.

Nel rabdomiosarcoma orbitario, che rappresenta la forma più frequente in età pediatrica, la radioterapia è infatti parte integrante dei protocolli standard [9]. Dopo la chemioterapia iniziale, infatti, il volume residuo, sia microscopico che macroscopico, viene irradiato per consolidare la risposta ottenuta. Alcuni studi [13] hanno evidenziato che la dose tradizionalmente impiegata di 45 Gy può risultare insufficiente nei casi con residuo macroscopico (Group III), suggerendo la necessità di incrementare la dose, ad esempio fino a 50,4 Gy o oltre, per garantire un controllo locale più duraturo.

La scelta della dose dipende quindi dall'estensione della malattia residua. Nei protocolli pediatrici più diffusi [9], i 45 Gy rappresentano la soglia minima per le lesioni senza residuo macroscopico, mentre nei casi di malattia persistente la dose può essere aumentata in base alla risposta alla chemioterapia e alle dimensioni del tumore. In ogni circostanza, la pianificazione radioterapica deve essere estremamente accurata.

L'impiego della radioterapia nella regione orbitale, però, comporta il rischio di effetti collaterali significativi, sia nel breve che nel lungo termine. Durante il trattamento possono comparire complicanze acute, come l'infiammazione dei tessuti molli periorbitali, l'edema con conseguente aumento della pressione intraorbitale, la cheratite e la congiuntivite, spesso accompagnate da dolore locale. Nei casi più gravi può insorgere anche un'ulcerazione corneale, che compromette ulteriormente la funzione visiva. Gli effetti tardivi sono particolarmente rilevanti e comprendono la fibrosi dei tessuti periorbitali, le alterazioni della crescita ossea dell'orbita con conseguenti asimmetrie, il rischio di neuropatia ottica con danni irreversibili alla vista, l'atrofia dei tessuti molli orbitali e la comparsa di cataratta.

NEUROBLASTOMI

Il **neuroblastoma** è il tumore extracranico solido più frequente nei bambini. Sebbene la localizzazione più comune sia addominale, in alcuni rari casi, può coinvolgere anche il distretto cervico-facciale. In tutti i casi di neuroblastoma ad alto rischio, la radioterapia riveste un ruolo significativo quale parte integrante di un approccio terapeutico multimodale.

Nei protocolli europei SIOPEN/ESCP [14] per neuroblastoma ad alto rischio, si prevede che il sito primario – anche se situato nella regione testa/collo – venga sottoposto a radioterapia postoperatoria o di consolidamento. Secondo le raccomandazioni ESCP “High-Risk Neuroblastoma – Standard Clinical Practice”, il volume da irradiare include il letto tumorale pre-chirurgico (con un margine) e, se residua malattia dopo l'intervento, anche il residuo stesso.

Le dosi solitamente previste nei protocolli moderni sono di circa 21 Gy, suddivise in 14 frazioni al letto tumorale primario. Tuttavia, per residui macroscopici o malattia significativa, è in corso uno studio clinico e radioterapico di dose escalation [15] per determinare se dosi maggiori migliorino il controllo locale senza aumentare eccessivamente le tossicità.

Tra gli effetti collaterali acuti più frequenti sono rappresentati da mucosite orale e faringea, con dolore e difficoltà alla deglutizione, che spesso rendono necessario il supporto nutrizionale. Non sono rari l'eritema cutaneo nelle zone irradiate, l'edema dei tessuti molli del collo e sintomi come disfonia e disfagia transitoria. A ciò si aggiungono la comparsa di xerostomia precoce, dovuta all'irradiazione delle ghiandole salivari, e di alterazioni del gusto, che contribuiscono alla perdita di appetito e alla frequente riduzione del peso corporeo. Gli effetti tardivi, invece, possono interferire con la crescita e lo sviluppo. Tra i più significativi si annoverano le alterazioni della crescita cranio-facciale e scheletrica, con asimmetrie e deformità che tendono ad accentuarsi nel tempo nei bambini irradiati in età precoce. Il coinvolgimento delle strutture dentarie può determinare anomalie dello sviluppo dei denti permanenti, ipoplasia dello smalto e aumentata predisposizione a carie. Persistenti problemi di ipofunzione salivare, associati a xerostomia cronica, possono condizionare la qualità di vita, mentre la fibrosi dei tessuti molli e il trismo limitano i movimenti mandibolari. Non meno importanti sono le complicanze endocrinologiche, come l'ipotiroidismo o i deficit ipofisari in caso di irradiazione della base cranica, e le complicanze neurologiche, tra cui le neuropatie craniche. Inoltre, l'irradiazione dell'orecchio interno può contribuire a un peggioramento dell'ipoacusia, soprattutto nei pazienti trattati con farmaci ototossici come il cisplatino.

TUMORI PRIMITIVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

I tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) sono la forma più comune di tumore solido in età pediatrica, e la radioterapia gioca un ruolo fondamentale nel trattamento di gran parte di questi. Il suo utilizzo dipende in primis dalla diagnosi istologica e dall'età del paziente. Bisogna sempre tenere a mente che il rischio di sequele a breve e lungo termine è particolarmente rilevante per infanti e bambini il cui sistema nervoso è ancora in fase di sviluppo. L'utilizzo di tecniche diverse da quelle convenzionali, quali la IMRT e l'adroterapia, può aiutare a ridurre l'incidenza di tossicità acute e tardive senza compromettere l'efficacia del trattamento stesso [16-17]. Anche altri fattori, quali sede e stadio del tumore alla diagnosi, pattern di diffusione atteso e opzioni terapeutiche farmacologiche, guideranno la scelta di dosi e volumi del trattamento; il frazionamento è generalmente quello convenzionale (1.8 Gy/frazione), salvo eccezioni. L'imaging di risonanza magnetica cerebrale (ed eventualmente midollare) senza/con mezzo di contrasto, oltre a rappresentare il gold standard per l'assessment dello stato di malattia, è fondamentale per la delineazione dei volumi target utilizzato in coregistrazione con la TC di simulazione. Inoltre, sempre di più la pratica clinica viene guidata da una classificazione molecolare, del rischio più che dalla semplice diagnosi istopatologica.

Medulloblastoma

La forma più comune di tumore cerebrale in età pediatrica è il medulloblastoma, che insorge in fossa cranica posteriore. Grazie ad un approccio terapeutico combinato, che spesso comprende chirurgia, radioterapia e chemioterapia, è oggi possibile ottenere una lunga sopravvivenza in circa i due terzi dei pazienti complessivamente.

L'introduzione della radioterapia dopo chirurgia ha consentito di ridurre il rischio di

recidiva locale e lungo il sistema nervoso centrale mediante l'irradiazione dell'intero asse cranio-spinale, a prescindere dallo stadio di malattia all'esordio []. Poiché era stato osservato che la maggior parte delle recidive si verificava nella fossa cranica posteriore, si è ritenuto indicato un sovradosaggio (boost) sulla sede del tumore primitivo. Successivamente, è stato evidenziato che un'irradiazione conformata al letto tumorale, piuttosto che estesa all'intera fossa cranica posteriore, è in grado di garantire un analogo controllo locale, con un maggiore risparmio di dose agli organi critici adiacenti. [19]. Dal momento che l'approccio terapeutico dipende fondamentalmente dal rischio di recidiva di malattia e dal rischio di tossicità dai trattamenti, il trattamento radiante per pazienti affetti da medulloblastoma si può così riassumere:

- **Infanti (<3 anni di età):** la radioterapia viene evitata o ritardata considerato l'alto rischio di sequele neurologiche;
- **Bambini >3 anni di età a rischio intermedio:** radioterapia su asse cranio-spinale fino a 23.4 Gy con boost sul tumore primitivo fino a 54 Gy;
- **Bambini >3 anni di età a rischio alto:** radioterapia su asse cranio-spinale fino a 36 Gy con boost sul tumore primitivo fino a 54 Gy;
- **Sedi macroscopiche** (misurabili) di malattia a livello spinale/intracranico possono ricevere un boost fino a 45-54 Gy.

La radioterapia del medulloblastoma può chiaramente correlarsi al rischio di tossicità, tra le più comuni quelle sul versante neurocognitivo, endocrinologico o in termini di riduzione della crescita, nonché al rischio di secondi tumori; perciò il suo utilizzo viene generalmente risparmiato nei bambini molto piccoli ed integrato con le terapie sistemiche.

Ependimoma

Circa il 90% degli ependimomi dell'età pediatrica insorge a livello intracranico. L'approccio terapeutico iniziale prevede sempre una resezione chirurgica il più completa possibile.

La gran parte delle ricadute si osserva a livello locale, e l'irradiazione panencefalica non ha dimostrato outcome migliori rispetto all'irradiazione focale (a livello del letto tumorale ed eventuale residuo locale di malattia) [20]. La maggior parte dei pazienti riceverà una radioterapia adiuvante [21]:

- **In caso di malattia localizzata:** radioterapia focale per una dose totale di 54-59.4 Gy;
- **In caso di diffusione cranio-spinale di malattia, evidente alla risonanza magnetica o all'esame del liquor cefalo-rachidiano:** radioterapia sull'intero asse cranio-spinale per una dose di 36 Gy con boost sulla sede di malattia primitiva fino a 54-59.4 Gy ed eventualmente su sedi di malattia metastatica fino a 45-54 Gy.

Eccezioni a queste indicazioni sono rappresentate da situazioni quali:

- **Ependimoma sopratentoriale di grado 2 senza diffusione craniospinale sottoposto a resezione completa:** la radioterapia potrebbe essere omessa, come da oggetto di studio di trial in corso;
- **Ependimoma senza diffusione craniospinale in bambini <1 anno di età:** la

radioterapia focale viene generalmente rimandata a dopo il compimento dell'anno di età;

- **Ependimoma con diffusione craniospinale in bambini <3 anni di età:** il trattamento va individualizzato, generalmente è preferibile avviare una chemioterapia eventualmente accompagnata da radioterapia focale, o craniospinale qualora sia possibile dilazionarla fino al compimento dei 3 anni di età.

Il rischio di sequele da radioterapia sarà di conseguenza commisurato al volume di irradiazione.

In casi di ricaduta di ependimoma, trattandosi di una patologia tipicamente poco chemiosensibile, e pur portandosi dietro una prognosi a lungo termine infausta, una reirradiazione può portare a buoni tassi di controllo di malattia in casi selezionati ed essere presa in considerazione secondo finalità, dosi e volumi che dipenderanno da fattori legati al paziente e alla malattia [22].

Gliomi diffusi di alto grado

Nell'ambito delle varie entità che ricadono nel gruppo dei tumori gliali diffusi di alto grado, relativamente rari nel bambino rispetto all'adulto, e della prognosi generalmente infausta legata alla diagnosi, la radioterapia rimane uno standard di trattamento per i bambini >1-3 anni di età [23], dopo resezione chirurgica se e nella misura in cui sia fattibile; la chemioterapia può essere associata in concomitanza o seguire il trattamento radiante.

- **Glioma diffuso emisferico H3G34-mutato, Glioma diffuso di alto grado H3- e IDH-wildtype:** generalmente i pazienti >3 anni di età vengono avviati a una radioterapia su letto tumorale/sede di malattia per una dose totale di 54-60 Gy
- **Glioma diffuso della linea mediana H3K27-alterato:** la radioterapia è l'unica forma di trattamento che altera, seppur temporaneamente, il decorso clinico di questo gruppo consentendo un sollievo spesso rapido dai sintomi a fronte di tossicità minime; la dose totale standard è di 54 Gy sulla sede di malattia; trial suggeriscono la possibilità di utilizzare in sicurezza un regime ipofrazionato (e.g. 39 Gy in 13 frazioni), da prendere in considerazione qualora si voglia ridurre il tempo totale di trattamento [24].

Al momento della ripresa di malattia, una reirradiazione può essere presa in considerazione con lo scopo di migliorare la qualità di vita dei pazienti soprattutto nei casi di gliomi diffusi pontini.

Craniofaringioma

Nell'approccio terapeutico al craniofaringioma generalmente adottato in cui la resezione chirurgica è generalmente più conservativa rispetto al passato, la radioterapia può avere un ruolo nel trattamento della malattia residua e/o recidivata. Considerati rarità della patologia e sede d'insorgenza, con rischio non indifferente di sequele sul versante neurologico ed endocrinologico, è più che mai fondamentale la coordinazione fra varie figure professionali durante l'intero percorso terapeutico e di follow-up. Trattandosi inoltre di una patologia a buona prognosi, i progressi delle tecniche radioterapiche hanno

contribuito al miglioramento di morbidità e mortalità di questa patologia in maniera più tangibile che in altre patologie [25]. La dose erogata a livello di letto tumorale/sede di malattia dev'essere di 54 Gy. Un ulteriore aspetto peculiare del trattamento del craniofaringioma è la necessità di riacquisire sistematicamente imaging durante il corso del trattamento radiante in caso di tumori con aspetto cistico, che possono andare incontro a modificazioni anatomiche e richiedere di conseguenza adeguamenti del piano di cura in itinere.

TUMORI A CELLULE GERMINALI (germ cell tumors, GCTs)

L'approccio terapeutico dipende dalla forma istologica e dallo stadio di malattia alla diagnosi oltre che da fattori legati al paziente (**Figura 2**).

I germinomi, che rappresentano almeno il 60% dei GCTs intracranici, sono tumori tipicamente radiosensibili. Quando si presenta in forma localizzata, il pattern di recidiva del germinoma è tendenzialmente locale o lungo le pareti del sistema ventricolare e l'approccio terapeutico può essere di due tipi [26-27]:

- **Radioterapia esclusiva:** irradiazione dell'intero sistema ventricolare per una dose totale di 21-24 Gy seguita da un sovradosaggio su sede di malattia fino ad una dose totale di 40-45 Gy;
- **Chemioterapia neoadiuvante seguita da radioterapia adattata alla risposta:** in caso di risposta completa alla terapia sistemica si possono ridurre le dosi totali rispettivamente sul sistema ventricolare a 18 Gy e sul letto tumorale a 12 Gy, in caso di risposta parziale o malattia stabile si adottano dosi standard.

Entrambe le strategie si associano a ottime probabilità di sopravvivenza a lungo termine; l'approccio combinato è generalmente preferito nei pazienti più giovani. Ulteriori riduzioni nell'estensione un volume irradiato, o un approccio esclusivamente chemioterapico, non sono raccomandati.

Per il germinoma disseminato lo standard di cura prevede l'irradiazione dell'asse cranio-spinale per una dose totale di 24 Gy seguita da un sovradosaggio su sede di malattia fino ad una dose totale di 40 Gy.

I GCTs non-germinomatosi sono invece relativamente radioresistenti e hanno maggiore tendenza a metastatizzare nell'ambito del SNC. E' indicato un approccio multimodale e l'indicazione a radioterapia sussiste per tutte le forme ad eccezione del teratoma maturo. A causa dell'eterogeneità dei dati disponibili ad oggi è difficile stabilire degli standard di terapia, e dosi e volumi del trattamento radiante possono variare:

- In Europa è usuale somministrare una radioterapia focale (54 Gy) in caso di malattia localizzata riservando l'irradiazione dell'intero asse cranio-spinale (30-36 Gy, seguita da un sovradosaggio su sede di malattia fino ad una dose di 54 Gy) ai soli casi metastatici;
- In Nord America l'irradiazione dell'asse cranio-spinale è generalmente considerata lo standard di cura (36 Gy seguita da un sovradosaggio su sede di malattia fino ad una dose di 54 Gy).

LA RADIOTERAPIA INTERVENTISTICA

La radioterapia interventistica (IRT), o moderna brachiterapia, consente la somministrazione di dosi elevate di radiazioni direttamente al bersaglio tumorale, grazie a un gradiente di dose molto ripido. Questo approccio permette di risparmiare in modo efficace gli organi a rischio circostanti, garantendo un'elevata precisione nel trattamento. Di conseguenza, la IRT offre una distribuzione di dose favorevole, rappresentando una scelta terapeutica vantaggiosa per il controllo della malattia e ridotti effetti collaterali. In particolare, nella IRT pediatrica, il ruolo del team multidisciplinare è fondamentale per garantire una pianificazione accurata e un'esecuzione coordinata delle procedure intraoperatorie, assicurando elevati standard di precisione e sicurezza durante il trattamento [28].

Nel distretto testa e collo pediatrico, la radioterapia interventistica (IRT) può essere distinta in trattamenti dell'orbita e di altre sedi. In particolare, per quanto riguarda l'orbita, l'istologia più frequente è il rabdomiosarcoma (RMS) e, negli ultimi trent'anni, si è osservata un'evoluzione significativa dell'approccio terapeutico: dall'utilizzo dell'IRT dopo radioterapia esterna, con finalità di solo controllo locale, si è passati a un impiego anticipato in prima linea, con l'obiettivo di ottenere non solo una preservazione d'organo ma anche della funzione e della cosmesi.

I primi approcci terapeutici che hanno visto l'integrazione della IRT del distretto testa e collo sono stati sperimentati in pazienti con recidiva di RMS dell'orbita dopo chemioterapia e radioterapia a fasci esterni; in questi casi in seguito ad exenteratio è stata utilizzata IRT con tecnica Low-Dose Rate (LDR) per consolidare il controllo locale di malattia [29].

Successivamente, dati i risultati incoraggianti, alcuni autori hanno iniziato a considerare nello stesso scenario di pazienti (recidiva in seguito a chemioterapia e radioterapia), la possibilità di un approccio multimodale con risparmio dell'occhio e impianto interstiziale peri-operatorio di cateteri per IRT su resezioni con margini chirurgici positivi microscopicamente (R1) con buoni risultati sia in termini di controllo di malattia che di qualità di vita. In questo caso il trattamento è stato eseguito mediante tecnica Pulsed-Dose Rate (PDR) o High-Dose-Rate (HDR) [30].

La più grande casistica mai pubblicata sull'argomento include 20 pazienti e di questi in ben 13 casi la IRT è stato utilizzato come primo approccio radiante dopo chemioterapia e in combinazione a chirurgia. La casistica include sia pazienti trattati mediante tecnica LDR che PDR con una sopravvivenza globale a 5 anni del 92% [31].

I recenti sviluppi della tecnologia hanno spostato l'interesse proprio nei confronti dell'approccio HDR soprattutto grazie all'implementazione nella pratica clinica dell'impiego di imaging moderno per la definizione del target terapeutico e la possibilità di effettuare un trattamento della dose attraverso intensità modulata [32].

Recentemente una survey internazionale ha portato a proporre delle linee guida sul topic provando a standardizzare dosi e volumi di trattamento [33].

Al di là dell'orbita, nelle altre sottosedì del distretto testa-collo — inclusi i tumori parameningei e non-parameningei — il protocollo AMORE, che include 11 bambini, rappresenta la più ampia casistica disponibile sull'impiego della IRT in questo contesto.

Questa tecnica consente un trattamento di salvataggio locale in pazienti già irradiati, attraverso un approccio multimodale che combina chemioterapia, chirurgia e radioterapia interventistica, con risultati clinici promettenti in termini di controllo locale e preservazione funzionale, permettendo in molti casi di evitare interventi chirurgici eccessivamente demolitivi [34].

Altri impieghi della IRT possono essere proposti in altri distretti come la pelvi con altrettanti risultati positivi.

LA TERAPIA RADIOMETABOLICA

La terapia radiometabolica con lo iodio radioattivo (I-131-NaI) è largamente utilizzata nel trattamento postoperatorio del carcinoma tiroideo differenziato negli adulti.

Nella popolazione pediatrica differisce in alcuni aspetti importanti rispetto agli adulti in relazione alle differenze fisiche, legate all'età e al peso, e poiché i bambini tendono a presentare malattie più avanzate al momento della diagnosi anche se mostrano una risposta migliore rispetto alla popolazione adulta.

Il trattamento con radioiodio si basa sulla capacità delle cellule tiroidee, sia normali che neoplastiche, di captare e accumulare iodio. Questa proprietà viene sfruttata nel trattamento del carcinoma tiroideo differenziato, in cui il radioiodio viene somministrato per distruggere il tessuto tiroideo residuo, dopo la tiroidectomia totale, e per trattare eventuali metastasi a distanza. Infatti, il radioiodio, una volta captato ed organificato dalle cellule tiroidee, emette radiazioni beta che ne causano la morte. Per tale motivo, è generalmente utilizzato con lo scopo di ridurre il rischio di recidiva e, in teoria per migliorare il rischio di mortalità, eliminando la malattia avida di radioiodio presente nel collo e/o a distanza [35].

Nonostante ciò, nei bambini l'utilizzo del trattamento è controverso. Le argomentazioni a favore della terapia routinaria con ¹³¹I si basano sull'osservazione che non avere tessuto residuo nel collo aumenta, la sensibilità nel rilevare metastasi o recidive di malattia mediante il dosaggio della tireoglobulina sierica (un marcatore tumorale utilizzato nel follow-up) e/o mediante il controllo scintigrafico (Whole-Body-Scan) [36,37]. Pertanto, nei casi in cui vi sia residuo di tessuto tiroideo dopo l'intervento chirurgico, il radioiodio viene utilizzato per "ablare" (distruggere) questo tessuto residuo, facilitando così il monitoraggio della tireoglobulina.

Le argomentazioni contro l'utilizzo routinario del ¹³¹I terapeutico si basano sulle tossicità a breve e lungo termine [38], sulla mancanza di dati che dimostrino un beneficio conclusivo dalla terapia di routine con ¹³¹I [35], su un possibile aumento del rischio di tumori maligni secondari [39,40] e su studi che dimostrano che la tireoglobulina può rimanere utile e diventare non rilevabile nei pazienti dopo la tiroidectomia totale nonostante non siano stati sottoposti a trattamento con ¹³¹I [41,42].

Inoltre, le indicazioni per il trattamento con lo iodio-131 postoperatorio adiuvante (I-131) sono oggetto di dibattito, soprattutto per il carcinoma tiroideo differenziato pediatrico in pazienti senza linfonodi o metastasi a distanza [43] e non è stato chiarito oltre ogni dubbio se la terapia migliorerà la sopravvivenza e/o ridurrà i tassi di recidiva in questi pazienti. Al contrario, nei pazienti con metastasi linfonodali e/o a distanza, vi

sono abbondanti prove che dimostrano che la sopravvivenza libera da malattia è migliorata dalla terapia con I-131 [44].

Secondo le Linee Guida della Società Americana [35], le indicazioni per l'uso del radioiodio nel trattamento del carcinoma tiroideo pediatrico dipendono dal tipo e dallo stadio del tumore. Secondo tali linee guida nessun sistema di stadiazione postoperatoria è stato validato nei bambini con carcinoma papillare della tiroide e l'utilità di applicare i sistemi di stadiazione sviluppati per gli adulti in ambito pediatrico è limitata dalla differenza clinica osservata tra i due gruppi di età. Pertanto, utilizzando il sistema di classificazione TNM, in particolare la stadiazione dei linfonodi regionali e delle metastasi a distanza, è possibile suddividere i pazienti pediatrici in tre gruppi di rischio (basso, intermedio e alto rischio).

Questa strategia di categorizzazione non definisce il rischio di mortalità (che è comunque basso), ma identifica i pazienti a rischio di malattia cervicale persistente e aiuta a determinare quali pazienti dovrebbero essere sottoposti a stadiazione postoperatoria per verificare la presenza di metastasi a distanza.

Le linee guida attuali suggeriscono che l'uso del radioiodio sia limitato ai pazienti che presentano una malattia ad alto rischio. Le indicazioni principali pertanto includerebbero:

- **Malattia avanzata localmente:** il radioiodio è indicato nei casi in cui il tumore si sia esteso oltre la tiroide, invadendo i linfonodi locali o i tessuti circostanti.
- **Metastasi a distanza:** i pazienti con metastasi polmonari o ossee possono beneficiare del radioiodio, poiché queste metastasi spesso mantengono la capacità di captare lo iodio.
- **Recidive:** il trattamento con radioiodio può essere utilizzato per trattare le recidive della malattia che si manifestano dopo la chirurgia.

Nei pazienti pediatrici, però, il rischio intermedio, che include malattia N1a estesa o malattia N1b minima, può presentare un rischio aumentato di resezione linfonodale incompleta e di malattia cervicale persistente, pur avendo un basso rischio di metastasi a distanza.

Nei bambini con carcinoma papillare della tiroide, inoltre, l'impatto dell'identificazione patologica dell'estensione extra tiroidea microscopica (ETE) (malattia T3) sulla gestione e sugli esiti non è stato ben studiato e quindi i pazienti con ETE minima sono probabilmente da considerare a basso o intermedio rischio ATA pediatrico, a seconda di altri fattori clinici. Inoltre si deve considerare che un rischio intermedio potrebbe sfociare in un alto rischio tenendo presente che bambini con carcinoma papillare della tiroide che presentano una malattia linfonodale cervicale macroscopica al momento della diagnosi hanno una maggiore probabilità di avere una malattia multifocale (89% contro 16%), una maggiore incidenza di metastasi polmonari (20% contro nessuna) e una maggiore presenza di malattia persistente (30% contro nessuna) e/o recidivante (53% contro nessuna), rispetto ai bambini senza malattia linfonodale palpabile [35,45].

Preparazione al trattamento con radioiodio

Il trattamento con radioiodio impone che i pazienti siano preparati adeguatamente per garantire una buona captazione dello iodio da parte delle cellule tiroidee. Per ottenere

una buona captazione da parte delle cellule tiroidee bisogna ottenere un aumento dei livelli di TSH (ormone tireostimolante); tale aumento di TSH si può ottenere utilizzando due metodi:

- **Sospendendo la terapia con ormone tiroideo:** ai pazienti viene sospesa la terapia sostitutiva con levo tiroxina per alcune settimane, sostituendola fino a una decina di giorni prima con la triiodotironina (T3) per generare uno stato di ipotiroidismo, che provoca un aumento dei livelli di TSH.
- **Somministrando TSH ricombinante umano (rhTSH):** il TSH ricombinante evita i sintomi dell'ipotiroidismo stimolando ugualmente la captazione dello iodio. Questa modalità sembra essere sicura anche nella popolazione pediatrica [46,47].

Indipendentemente dal tipo di stimolazione utilizzata, si deve raggiungere un livello di TSH superiore a 30 mIU/L per facilitarne la captazione. La maggior parte dei bambini raggiunge tali livelli di TSH entro circa 14 giorni dalla sospensione di levo tiroxina [48]. Per facilitare l'assorbimento del radioiodio, inoltre viene generalmente prescritta una dieta a basso contenuto di iodio per 2 settimane prima della terapia, per migliorare la dose efficace di radiazioni alla tiroide, come è stato dimostrato negli adulti [49].

Inoltre va posta attenzione agli esami radiologici che prevengono mezzi di contrasto iodati, spesso utilizzati durante la stadiazione preoperatoria; in questi casi è consigliabile attendere circa 2-3 mesi; in caso di dubbio va preso in considerazione il dosaggio della ioduria per dimostrare bassi valori di iodio nelle urine delle 24 ore prima di somministrare il ¹³¹I-NaI terapeutico [50].

Attività da somministrare

Il dosaggio del radioiodio nei pazienti pediatrici è generalmente diverso rispetto agli adulti e viene personalizzato in base a fattori quali il peso del paziente e l'estensione della malattia. Per verificare il carico di malattia e stabilire così al meglio l'attività terapeutica da somministrare, come abbiamo detto, è utile eseguire un Whole Body Scan diagnostico prima del trattamento [46].

In letteratura non sono disponibili evidenze che dimostrano la necessità della terapia adiuvante post-operatoria con il radioiodio nel tumore tiroideo differenziato pediatrico. Prove limitate dimostrano che attività basse sono associate a un tasso inferiore di ablazione [51]. La strategia più frequente, peraltro derivata empiricamente, è quella di utilizzare un'attività fissa stabilita in base allo stadio della malattia del paziente e adattata in modo ottimale per il peso corporeo – almeno nei bambini preadolescenti. In alternativa, può essere utilizzata una strategia dosimetrica.

Le dosi fisse empiriche generalmente impiegate sono comprese tra 30 e 100 mCi (3,7 GBq) per l'ablazione del residuo tiroideo, 150 mCi (5,5 GBq) in caso di coinvolgimento linfonodale, e 200 mCi (7,4 GBq) per le metastasi polmonari [52].

Nei bambini, tali dosi vengono corrette in base alla superficie corporea o al peso.

Alcuni autori hanno evidenziato che dosi di I-131 inferiori a 5,18 GBq sono sicure per quanto riguarda la tossicità ematologica; tuttavia, la somministrazione di 7,42–9,25 GBq tende a esporre il midollo osseo a più di 2 Gy di radiazione assorbita nei pazienti adulti. Pertanto, considerato che nel carcinoma differenziato della tiroide in età pediatrica, il

tasso di mortalità è basso e l'aspettativa di vita elevata, si tende a preferire trattamenti meno aggressivi per ridurre le possibili complicanze terapeutiche [53].

Per ottimizzare, si può utilizzare il calcolo della dose basato sulla dosimetria che deve essere effettuata con le stesse modalità di ipotiroidismo del paziente sia prima che dopo la terapia.

Esistono due modalità per eseguire la terapia basandosi sull'approccio dosimetrico:

- Un approccio limitato a verificare la dose al midollo osseo, che considera il midollo osseo come organo critico e utilizza dosi tali da non superare i 2 Gy di radiazione assorbita [54]. In questo approccio, dopo la somministrazione di I-131, vengono raccolti campioni di sangue e vengono eseguite acquisizioni total body seriali per un periodo di 96 ore. Tale metodo consente l'applicazione di attività terapeutiche più elevate ed evita la terapia frazionata. È stato applicato anche a bambini e adolescenti al fine di identificare i limiti inferiori di sicurezza nei pazienti con metastasi a distanza [55].
- Un secondo approccio basato sulla dosimetria alle lesioni, che ha invece come obiettivo principale quello di ottimizzare l'efficacia del trattamento con radioiodio. Le dosi di radiazione assorbita necessarie per l'ablazione del residuo tiroideo e per le metastasi linfonodali sono riportate rispettivamente pari a 300 Gy e 80 Gy [56]. Alcuni autori hanno proposto un approccio dosimetrico quantitativo, nel quale vengono acquisite immagini del paziente a 24, 48 e 72 ore, e vengono definite regioni di interesse (ROI) per il calcolo dell'emivita efficace dello I-131 nelle lesioni [57]. Tuttavia, non è stato evidenziato alcun vantaggio terapeutico con dosi superiori a 300 Gy [57].

Entrambi gli approcci richiedono prelievi ematici ripetuti e imaging seriali per la determinazione dell'emivita efficace dello I-131, e risultano di difficile esecuzione in centri che non sono dedicati alla popolazione pediatrica.

Nei bambini, inoltre si tende a preferire il concetto di dosi minime efficaci (ALARA, As Low As Reasonably Achievable) per ridurre il rischio di effetti collaterali a lungo termine e nei casi di malattia metastatica il concetto di dose alta (AHASA, As High As Safely Administrable). Il trattamento deve essere ottimizzato sia motivi clinici che di radioesposizione. A seguito del recepimento del D.Lgs.101 31 Luglio 2020 la necessità è diventata un obbligo di legge [58]

L'approccio dosimetrico si basa su vecchi studi sviluppati in primis da Benua et al, [54] che mirava a determinare l'attività che è tanto alta quanto si può somministrare in sicurezza (AHASA), limitando la dose assorbita nel sangue a 2 Gy per evitare gravi danni al sistema ematopoietico e la dose assorbita dal corpo intero per evitare polmoniti o fibrosi polmonare. Questo studio era stato confermato da studi successivi di altri gruppi che dimostravano che i concetti basati su AHASA erano sicuri e potenzialmente più efficaci di quelli ad attività fissa [55]. Il secondo studio di Maxon et al. [56] mirava a dimostrarne l'efficacia, dimostrando l'assorbimento dei tessuti. Recenti studi basati su misurazioni con apparecchiature più sensibili (PET-TC -Tomografia a Emissione di Positroni) e con traccianti più adatti per la dosimetria delle lesioni (I-124) supportano l'ipotesi che l'esito terapeutico è correlato alla dose assorbita somministrata al tessuto bersaglio [59].

L'imaging PET-TC con lo Iodio-124 offre il vantaggio di essere più accurato e consente di conseguenza un più accurato studio dosimetrico [60].

Effetti collaterali e rischi del trattamento

Sebbene il trattamento con radioiodio sia generalmente ben tollerato, vi sono effetti collaterali acuti e a lungo termine che devono essere monitorati attentamente nei pazienti pediatrici [35].

Effetti Collaterali a Breve Termine

Nausea e vomito: sono tra i sintomi più comuni, che si verificano nelle prime ore o giorni dopo il trattamento.

Infiammazione delle ghiandole salivari: può causare dolore e gonfiore transitorio alle ghiandole parotidi e sottomandibolari.

Gonfiore e dolore al collo: causato dalla distruzione delle cellule tiroidee residue.

Lieve riduzione temporanea del numero di globuli bianchi e delle piastrine: raramente può verificarsi una mielosoppressione leggera, che richiede monitoraggio.

Effetti Collaterali a Lungo Termine

I principali rischi a lungo termine riguardano l'esposizione alle radiazioni, che nei bambini deve essere considerata con attenzione per il loro maggiore rischio di sviluppare tumori secondari rispetto agli adulti. Tra i rischi principali vi sono:

- **Neoplasie secondarie:** il rischio di sviluppare tumori solidi (come leucemie o tumori della ghiandola salivare) a distanza di molti anni è uno dei principali motivi per cui si cerca di minimizzare l'uso del radioiodio nei pazienti pediatrici.
- **Disfunzione delle ghiandole salivari:** esposizioni ripetute possono portare a una riduzione permanente della funzione salivare, con conseguenti problemi di secchezza della bocca.
- **Compromissione della fertilità:** sebbene rara, l'esposizione a dosi elevate di radioiodio può influenzare la fertilità, soprattutto nelle ragazze.

Il trattamento con radioiodio nei bambini affetti da carcinoma tiroideo differenziato ha generalmente risultati eccellenti. La maggior parte dei pazienti raggiunge una remissione completa o parziale con un rischio basso di recidiva a lungo termine. Tuttavia, l'uso di questa terapia deve essere attentamente valutato e bilanciato per minimizzare il rischio di effetti collaterali a lungo termine, che nei bambini possono essere più significativi. Lo studio dosimetrico in corso di trattamento consente di definire oltre alla predizione dell'efficacia del trattamento stesso anche la dose efficace al midollo, assicurando sui potenziali rischi più gravi che riguardano la funzione midollare.

Grazie all'accurata selezione dei pazienti e ad una gestione multidisciplinare, la prognosi a lungo termine per questi pazienti rimane eccellente [35].

Bibliografia

1. Children's Oncology Group (COG). ARAR0331 Trial Results – Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy for Pediatric Nasopharyngeal Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012.
2. PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Nasopharyngeal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US) 2002; Aug 23, 2024
3. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(1):57-62. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.03.057.
4. Vogel J, Both S, Kirk M, et al. Proton therapy for pediatric head and neck malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(2):e26858. doi:10.1002/pbc.26858
5. Spiotto MT, et al. Proton Radiotherapy to Reduce Late Complications in Childhood Head and Neck Cancers. 2021
6. SIOP Europe (SIOPE); ERN PaedCan. Nasopharyngeal carcinoma – Standard Clinical Practice document: Consensus recommendations for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Final version (V.9). 23 Jun 2020. Available from: SIOPE/ERN PaedCan ESCP PDF.
7. PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US) 2002; Apr 11, 2025
8. Bisogno G, Minard-Colin V, Zanetti I, et al. Nonmetastatic rhabdomyosarcoma in children and adolescents: Overall results of the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group RMS2005 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(13):2342-2349. doi:10.1200/JCO.22.02093
9. Chisholm J, Mandeville H, Adams M et al. Frontline and Relapsed Rhabdomyosarcoma (FaR-RMS) Clinical Trial: A Report from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) Cancers (Basel). 2024
10. Breneman JC, Donaldson SS, Constine L, et al. The Children's Oncology Group Radiation Oncology Discipline: 15 Years of Contributions to the Treatment of Childhood Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(4):860–874. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.03.002.].
11. AIOM – Linee guida Tumori testa-collo (ed. 2021), s.d.
12. Ferrari A, Brennan B, Casanova M, Corradini N, Berlanga P, Schoot RA, et al. Pediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: Standard of care and treatment recommendations from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Cancer Manag Res*. 2022;14:2885-2902. doi:10.2147/CMAR.S368381
13. Ermoian RP et al. 45 Gy is not sufficient radiotherapy dose for Group III orbital embryonal rhabdomyosarcoma after less than complete response to 12 weeks of ARST0331 chemotherapy *Pediatr Blood Cancer* 2018
- 14 SIOP Europe / ESCP Guidelines for High Risk Neuroblastoma -

- <https://siope.eu/media/documents/escp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>
15. Jazmati D, Brualla L, Littooi AS, et al. Overcoming inter-observer planning variability in target volume contouring and dose planning for high-risk neuroblastoma – a European multicenter effort of the SIOPEN radiotherapy committee. *Radiother Oncol.* 2023;181:109464. doi:10.1016/j.radonc.2023.109464.
 16. Brown, A. P., Barney, C. L., Grosshans, D. R. (2013). Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 86(2), 277–284.
 17. Huang, E., Teh, B. S., Strother, D. R. (2002). Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 52(3), 599–605.
 18. Tarbell, N. J., Loeffler, J. S., Silver, B. (1991). The change in patterns of relapse in medulloblastoma. *Cancer*, 68(7), 1600–1604.
 19. Wolden, S. L., Dunkel, I. J., Souweidane, M. M. (2003). Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(16), 3079–3083.
 20. Merchant, T. E., Li, C., Xiong, X. (2009). Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *The Lancet. Oncology*, 10(3), 258–266.
 21. Rudà, R., Reifenberger, G., Frappaz, D. (2018). EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. *Neuro-oncology*, 20(4), 445–456.
 22. Tsang, D. S., Burghen, E., Klimo, P., Jr (2018). Outcomes After Reirradiation for Recurrent Pediatric Intracranial Ependymoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 100(2), 507–515.
 23. NCCN Guidelines. Pediatric Central Nervous System Cancers Version 2.2025. Available at www.nccn.org.
 24. Zaghloul, M. S., Nasr, A., Tolba, M. (2022). Hypofractionated Radiation Therapy For Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Noninferiority Randomized Study Including 253 Children. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 113(2), 360–368.
 25. Bishop, A. J., Greenfield, B., Mahajan, A. (2014). Proton beam therapy versus conformal photon radiation therapy for childhood craniopharyngioma: multi-institutional analysis of outcomes, cyst dynamics, and toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 90(2), 354–361.
 26. Jensen, A. W., Laack, N. N., Buckner, J. C. (2010). Long-term follow-up of dose-adapted and reduced-field radiotherapy with or without chemotherapy for central nervous system germinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 77(5), 1449–1456.
 27. Frappaz, D., Dhall, G., Murray, M. J. (2022). EANO, SNO and Euracan consensus review on the current management and future development of intracranial germ

- cell tumors in adolescents and young adults. *Neuro-oncology*, 24(4), 516–527
28. Fionda B, Placidi E, Lancellotta V, et al. COMIRI - COMplexity Index of interventional Radiotherapy (brachytherapy) Implants: assessment of procedures based on type, equipment, and team. *J Contemp Brachytherapy*. 2024 Aug;16(4):306-309. doi: 10.5114/jcb.2024.143223
29. Abramson DH, Fass D, McCormick B, Servodidio CA, et al. Implant brachytherapy: a novel treatment for recurrent orbital rhabdomyosarcoma. *J AAPOS*. 1997 Sep;1(3):154-7. doi: 10.1016/s1091-8531(97)90058-6
30. Strege RJ, Kovács G, Meyer JE, et al. Interdisciplinary Group of Orbitazentrum UK S-H. Perioperative intensity-modulated brachytherapy for refractory orbital rhabdomyosarcomas in children. *Strahlenther Onkol*. 2009 Dec;185(12):789-98. doi: 10.1007/s00066-009-2012-x
31. Blank LE, Koedooder K, van der Grient HN, et al. Brachytherapy as part of the multidisciplinary treatment of childhood rhabdomyosarcomas of the orbit. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Aug 1;77(5):1463-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.015
32. Laskar S, Pilar A, Khanna N, et al. . Interstitial brachytherapy for orbital soft tissue sarcoma: an innovative technique. *J Contemp Brachytherapy*. 2017 Oct;9(5):466-471. doi: 10.5114/jcb.2017.70957
33. Dávila Fajardo R, Scarzello G, Gaze MN, et al. Brachytherapy for rhabdomyosarcoma: Survey of international clinical practice and development of guidelines. *Radiother Oncol*. 2024 Jun;195:110273. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110273
34. Buwalda J, Blank LE, Schouwenburg PF, et al. The AMORE protocol as salvage treatment for non-orbital head and neck rhabdomyosarcoma in children. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Oct;30(8):884-92. doi: 10.1016/j.ejso.2004.06.005
35. Gary L Francis 1, Steven G Waguespack 2, Andrew J Bauer 3 4: American Thyroid Association Guidelines Task Force Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015 Jul;25(7):716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460.
36. Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid*. 2002 Aug;12(8):683-702. doi: 10.1089/105072502760258668. PMID: 12225637.
37. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA: The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev*. 2011 Dec;32(6):798-826. doi: 10.1210/er.2011-0011. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21880704; PMCID: PMC3591676.
38. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS: Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg*. 2010 Jun;34(6):1192-202. doi: 10.1007/s00268-009-0364-0. PMID: 20087589.
39. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM: Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*.

- 2011 Oct 1;117(19):4439-46. doi: 10.1002/cncr.26070. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21432843; PMCID: PMC3155861.
40. Sawka AM, Thabane L, Parlea L: Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2009 May;19(5):451-7. doi: 10.1089/thy.2008.0392. PMID: 19281429.
 41. Durante C, Montesano T, Attard M: Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2748-53. doi: 10.1210/jc.2012-1123. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22679061.
 42. Nascimento C, Borget I, Troalen F: Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 4;169(5):689-93. doi: 10.1530/EJE-13-0386. PMID: 23939918.
 43. Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J: Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2007 Jun;48(6):879-88. doi: 10.2967/jnumed.106.035535. PMID: 17536106.
 44. Reiners C, Biko J, Haenscheid H: Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):3039-48. doi: 10.1210/jc.2013-1059.
 45. U.S. Preventive Services Task Force Ratings: Grade Definitions. Available at www.uspreventiveservicestaskforce.org/page/name/us-preventive-services-task-force-ratings (accessed June 3, 2015)
 46. Villani MF, Grossi A: Usefulness of iodine-123 whole-body scan in planning iodine-131 treatment of the differentiated thyroid carcinoma in children and adolescence. *Nucl Med Commun*. 2018 Dec;39(12):1121-1128. PMID:30260898. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000922
 47. Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A: Pediatric rhTSH Investigators Group. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3948-53. doi: 10.1210/jc.2009-0593. Epub 2009 Sep 22. PMID: 19773393.
 48. Kuijt WJ, Huang SA: Children with differentiated thyroid cancer achieve adequate hyperthyrotropinemia within 14 days of levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6123-5. doi: 10.1210/jc.2005-1085. Epub 2005 Aug 9. PMID: 16091480
 49. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM: Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Apr;58(4):428-35. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01735.x. PMID: 12641625.
 50. Knudsen N, Christiansen E, Brandt-Christensen M, Nygaard B, Perrild H. Age-

- and sex-adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24 h values. *Eur J Clin Nutr.* 2000 Apr;54(4):361-3. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600935. PMID: 10745289.
51. Verburg FA, Mäder U, Luster M, Hänscheid H, Reiners C. Determinants of successful ablation and complete remission after total thyroidectomy and ¹³¹I therapy of paediatric differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Aug;42(9):1390-8. doi: 10.1007/s00259-015-3076-8. Epub 2015 Jun 13. PMID: 26070546.
 52. Nuclear medicine in thyroid cancer management: A practical approach. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2009.
 53. Lassmann M, Reiners C, Luster M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R161-172.
 54. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962;87:171-182.
 55. Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, Hanscheid H. I-131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1268-1271.
 56. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, Saenger EL. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309:937-941.
 57. Maxon HR, 3rd, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, Smith H, Cummings D, Aden MD. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992;33:1132-1136.
 58. DECRETO LEGISLATIVO 31 luglio 2020, n. 101. Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117. (20G00121)
 59. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med.* 2003 Mar;44(3):451-6. PMID: 12621014.
 60. Flux GD, Haq M, Chittenden SJ, Buckley S, Hindorf C, Newbold K, Harmer CL. A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Feb;37(2):270-5. doi: 10.1007/s00259

CAPITOLO 26

Le Cure Palliative Pediatriche

Le Cure Palliative Pediatriche (<i>Michele Salata</i>)	497
Bibliografia	502

LE CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE

Michele Salata

U.O.C. Centro Cure Palliative Pediatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Le Cure Palliative Pediatriche (CPP) sono un diritto di ogni persona sancito dalla Legge n. 38 del 15 marzo 2010¹. Il parere del Comitato Nazionale per la Bioetica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, nel luglio del 2025 le ha dichiarate “UNA URGENZA”². Nel 2007 F. Brennan propone le Cure Palliative come un “Diritto Umano Internazionale”³.

L’Organizzazione Mondiale della Sanità “OMS”⁴ le definisce nel 1998 come l’attiva presa in carico del corpo della mente e dello spirito del bambino e il supporto alla sua famiglia. Nella 2^a Edizione del Global Atlas of Palliative Care⁵ viene sottolineato come le CPP iniziano al momento della diagnosi di una malattia inguaribile e continuano indipendentemente dal fatto che il bambino riceva anche un trattamento mirato alla guarigione della malattia, l’obiettivo è quello di alleviare i sintomi fisici, psicologici e sociali del bambino e per essere efficaci richiedono un approccio multidisciplinare che coinvolga tutte le risorse comunitarie disponibili; possono essere erogate in tutti i setting di cura del bambino e nei luoghi di vita del bambino e della famiglia.

Nel 2002 l’Organizzazione Mondiale della Sanità⁶ ha rivisto la definizione di Cure Palliative sia per l’adulto che per il minore come si trova nella “WHO Palliative Care Resolution”: le cure palliative sono un approccio che migliora la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie, prendendo in carico i bisogni di malattie che sono life-threatening, ovvero potenzialmente letali, con lo scopo di prevenire e dare sollievo dalla sofferenza mediante l’identificazione precoce e la corretta valutazione e trattamento del dolore e di ogni altro sintomo di discomfort sia fisico che psicosociale o spirituale.

Nel 2021 un panel internazionale di esperti in CPP con il “GO-PPaCS project (Global Overview – Pediatric Palliative Care Standards)” ha voluto aggiornare i punti fondamentali e gli standard delle CPP⁷ partendo dal progetto IMPaCCT⁸ che nel 2006 a Trento, veri e propri pionieri delle CPP per la prima volta vollero definire gli standard fondamentali per le Cure Palliative Pediatriche in Europa. In questo lavoro, coordinato dalla Prof.ssa Franca Benini, Direttrice del primo Hospice Pediatrico realizzato in Italia nel 2007 a Padova e Responsabile del Centro di Riferimento Regionale Veneto per la Terapia del Dolore e le Cure Palliative Pediatriche, ha riportato tre condizioni che identificano i pazienti che necessitano di CPP, ovvero:

1. Pazienti con condizioni life-threatening, con alta probabilità di una morte prematura a causa di una grave malattia ma che grazie ai trattamenti possono avere una lunga sopravvivenza anche fino all’età adulta;
2. Pazienti con condizioni life-limiting nelle quali non vi sono possibilità di terapie guaritive ed è inevitabile una morte prematura, come ad esempio nella Distrofia

Muscolare di Duchenne, nella Trisomia 13, ecc;

3. Pazienti con condizione di “terminalità” nella quale la morte è inevitabile per malattie life-threatening e life-limiting.

Queste condizioni vengono poi declinate in 5 categorie di pazienti, facendo riferimento ad un documento di Together for Short Lives del 2018⁹:

- Minori con patologie per le quali esiste un trattamento specifico ma che può fallire (patologie life-threatening come neoplasie, insufficienze d'organo irreversibile)
- Minori con patologie in cui la morte precoce è inevitabile, ma cure appropriate possono prolungare ed assicurare una buona qualità di vita (patologie life-limiting: HIV, FC)
- Minori con patologie progressive per le quali il trattamento è quasi esclusivamente palliativo e può essere esteso per molti anni (patologie life-limiting: malattie neurologiche degenerative, metaboliche, cromosomiche)
- Minori con patologie irreversibili ma non progressive che causano disabilità severa e morte prematura (paralisi cerebrale severa, disabilità per sequele di danni cerebrali e/o midollari)
- Condizioni prenatali di grave patologia «incompatibili» con la vita, con possibilità di sopravvivenza di ore o giorni. Neonati con malformazioni congenite che possono compromettere le funzioni vitali. Lattanti che alla nascita hanno correttamente ricevuto trattamenti intensivi ma che hanno sviluppato condizioni di inguaribilità.

Ma quanti sono questi pazienti in Italia?

Da un'indagine conoscitiva svolta dalla Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati della XVIII Legislatura¹⁰ e promossa da un collega Pediatra On. Paolo Siani, nel 2019 si stima in circa 35.000 i minori eleggibili alle Cure Palliative Pediatriche e di questi, solo il 10% riceveva una risposta adeguata ai loro bisogni. Dai dati dello Studio PalliPed¹¹ pubblicati nel 2025, vi è un minimo incremento nella numerosità dei pazienti eleggibili alle CPP che sono presi in carico da Equipe di CPP, ovvero il 25% dei pazienti che necessitano di “Cure Palliative Pediatriche Specialistiche”, di terzo livello, svolte da Equipe totalmente dedicate alle cure palliative le ricevevano sul territorio nazionale, con gravi disequità territoriali nella distribuzione: 2.734 pazienti sui 10.600 che ne avrebbero bisogno.

I dati della letteratura¹² ci riportano che la prevalenza dei bambini eleggibili alle Cure Palliative Pediatriche è di 34-54 minori ogni 100.000 residenti, pertanto in Italia, secondo i dati Istat al 1° gennaio 2025 che stimano una popolazione di 58.943.464, i minori che necessitano di cure palliative pediatriche sono 20.040-31829. Di questi 10609 necessitano di Cure Palliative Pediatriche Specialistiche, (ovvero una prevalenza di 18 minori ogni 100.000 abitanti) di cui solo 3 dei 18 sono affetti da malattie oncologiche.

Chi si occupa delle cure palliative pediatriche?

E' oggi acclarato che ogni operatore socio-sanitario che si occupi di minori deve avere, in diversi gradi, competenze in cure palliative pediatriche. Vi è uno strumento validato che consente di identificare i bisogni clinici del bambino in cure palliative pediatriche:

si tratta della scala ACCAPED¹³. E' una scala che analizza mediante 11 items i principali bisogni clinici del bambino che incidono sulla qualità della vita e permette di rilevarne i bisogni, definendo anche il grado di complessità richiesto per la cura. L'ultima domanda è nota come "domanda sorprendente" in quanto ci chiede di stimare la possibilità di morte entro i successivi 12 mesi di vita e vuole essere un indice della instabilità e complessità clinica che possono portare ad una morte prematura. La somma dei punteggi raccolti nella scala definisce il grado di complessità e del bisogno di cure palliative pediatriche, identificando così anche il professionista chiamato a rispondere a questi bisogni:

- I bambini con punteggi ≤ 29 , necessitano dell'attivazione dei Servizi di base (PLS, MMG, Distretto, Ospedale territoriale, Servizi di Riabilitazione...) secondo l'*"approccio palliativo delle CPP"*
- I bambini con punteggi 30-49, necessitano dell'attivazione dei Servizi specialistici di patologia secondo l'approccio delle *"CPP generali"*. L'attivazione del Servizio specialistico di CPP può però essere effettuata sulla base dell'entità dei bisogni psico-sociali ed etici
- I bambini con punteggi ≥ 50 , necessitano dell'attivazione dei *"Servizi specialistici di CPP"*

Gli Specialisti Otorinolaringoiatri trovano pertanto il loro coinvolgimento, in primis, nelle "cure palliative pediatriche generali", ovvero di secondo livello per pazienti con ACCAPED tra 30 e 49. Ogni UOC di Otorinolaringoiatria che si occupi di pazienti in età pediatrica, oggi deve avere le competenze di secondo livello in cure palliative pediatriche e impostare trattamenti specifici tenendo conto dei principi delle cure palliative pediatriche, ovvero dell'identificazione dei bisogni del minore (fisici, psicologici e spirituali) e definendo gli obiettivi di cura che devono perseguire, anche eticamente, l'obiettivo del miglioramento della qualità della vita, secondo il "principio di beneficenza". Pertanto oltre alla risposta tecnica e specialistica, secondo i protocolli più aggiornati della letteratura scientifica è necessario considerare una valutazione olistica del paziente e promuovere una ricerca di "senso" in ogni atto medico e chirurgico che sia volto al concreto contributo di perseguire e garantire il maggior bene medico possibile, assicurando la dignità della vita del paziente e non incorrere nell'esclusivo tecnicismo che potrebbe correre il rischio di portare all'accanimento clinico, vietato dalla legge italiana¹⁴.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica della Presidenza del Consiglio dei Ministri nel 2025¹⁵ richiama ogni operatore della salute all'urgenza¹⁵ di acquisire la competenza nelle cure palliative pediatriche e di rispettarne i principi, al fine di poter garantire ad ogni bambina e bambino il diritto di accedere alle cure palliative pediatriche come previsto dalla Legge n. 38/2010¹⁶.

Per poter garantire questo diritto e raggiungere l'obiettivo ministeriale di garantire al 90% della popolazione, entro il 2028¹⁷, l'accessibilità alle cure palliative pediatriche, sono sicuramente necessari interventi attuativi a livello regionale, ma occorre che ogni professionista, in questo caso ogni Otorinolaringoiatra e l'equipe, comprensive di

Infermieri, Logopediste Deglutologhe, Riabilitatori, Psicologi, ecc. acquisiscano questa competenza e richiedano la valutazione del Palliativista Pediatra per le forme più complesse¹⁸.

E' auspicabile quindi il precoce coinvolgimento dei Team di Cure Palliative Pediatriche per le forme più complesse e gravi affinché possano accompagnare il malato, la sua famiglia e lo Specialista Otorinolaringoiatra nelle varie fasi del percorso di cura, in alcuni casi anche fino al percorso di cura della vita nel momento finale della malattia.

Il luogo dove tutto questo può essere svolto è prima di tutto il domicilio ma anche ogni setting di cura e di vita del malato. L'Hospice Pediatrico rappresenta uno di questi setting. E' una struttura residenziale alternativa all'ospedale¹⁹, accoglie pazienti ad elevata complessità assistenziale, è realizzato a dimensione del bambino con spazi, luoghi e arredi adeguati alle diverse età, dove vengono rispettate le relazioni e l'ambiente familiare e viene promosso lo sviluppo della qualità della vita del bambino e della sua famiglia. Sono quattro le tipologie di ricovero in Hospice Pediatrico:

- **Abilitazione genitoriale:** il bambino con patologia inguaribile ad elevata complessità assistenziale, necessita di care givers competenti nell'assistenza e nella cura. Appena è possibile la dimissione dall'ambiente ospedaliero è indicato il ricovero in Hospice Pediatrico, che consente l'accoglienza del nucleo familiare e permette di proseguire la formazione dei care givers, anticipando e simulando con gradualità quello che sarà l'assistenza al proprio domicilio perseguendo la massima sicurezza possibile.
- **Follow up:** rappresenta un numero considerevole dei ricoveri in Hospice Pediatrico, spesso la maggioranza dei ricoveri. Permette controlli specifici di patologia, clinici e strumentali, psicologici, sociali e la rivalutazione di sintomi non controllati a domicilio quando necessario.
- **Sollievo:** è un ricovero tipico dell'Hospice Pediatrico, può essere richiesto direttamente dal Genitore o dal Pediatra di Libera Scelta o Medico di Medicina Generale. Consente di offrire alla famiglia un breve periodo di alleggerimento dal carico assistenziale vissuto al domicilio. Permette alla coppia Genitoriale, eventualmente con i figli non malati, di effettuare attività o viaggi e brevi vacanze, altrimenti non fattibili.
- **Terminalità / End of Life:** è il ricovero per la cura della persona e della sua vita nel momento finale della malattia, lì dove al domicilio non sia garantita adeguata assistenza. Dai dati della letteratura rappresenta il 3-8% di tutti i ricoveri in Hospice Pediatrico a seconda delle diverse organizzazioni regionali.

L'Hospice Pediatrico è parte integrante della Rete Regionale di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche²⁰. Oggi in Italia sono attivi 9 Hospice Pediatrici: Padova, Genova, Napoli, Torino, Milano, Catania, Lauria (Potenza), Passoscuro-Fiumicino (Roma) e Bentivoglio (Bologna).

Il modello di lavoro è quello di rete, ovvero come previsto dalla Legge 38/2010 ogni Regione dovrebbe istituire una Rete Regionale di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche.

Un altro strumento di lavoro è costituito dalla Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC)²¹ come riportato all'art. 5 della Legge n. 219 del 22 dicembre 2017: "Nella relazione tra paziente e medico di cui all'articolo 1, comma 2, rispetto all'evolversi delle conseguenze di una patologia cronica e invalidante o caratterizzata da inarrestabile evoluzione con prognosi infausta, può essere realizzata una pianificazione delle cure condivisa tra il paziente e il medico, alla quale il medico e l' équipe sanitaria sono tenuti ad attenersi qualora il paziente venga a trovarsi nella condizione di non poter esprimere il proprio consenso o in una condizione di incapacità". All'art. 3 della stessa legge, viene fatto specifico riferimento ai Minori e Incapaci: "1. La persona minore di età o incapace ha diritto alla valorizzazione delle proprie capacità di comprensione e di decisione, nel rispetto dei diritti di cui all'articolo 1, comma 1. Deve ricevere informazioni sulle scelte relative alla propria salute in modo consono alle sue capacità per essere messa nelle condizioni di esprimere la sua volontà. 2. Il consenso informato al trattamento sanitario del minore è espresso o rifiutato dagli esercenti la responsabilità genitoriale o dal tutore tenendo conto della volontà della persona minore, in relazione alla sua età e al suo grado di maturità, e avendo come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita del minore nel pieno rispetto della sua dignità".

Tenendo conto di questo, il Gruppo di Studio in Cure Palliative Pediatriche e Terapia del Dolore della La Società Italiana di Pediatria "SIP"²², ha elaborato dei materiali²³ per rendere fruibile questo diritto, realizzando una brochure ed un Glossario per i Genitori, un' informativa per i sanitari, una flow chart e un modello per poterla stilare. Si tratta di uno strumento²⁴ che, nell'ottica dell'alleanza terapeutica con il paziente e la sua famiglia, possa costituire per le equipe un documento di facile e rapida consultazione, soprattutto nei momenti di emergenza, al fine di garantire gli obiettivi di cura definiti dopo lunghi percorsi multidisciplinari, rispettosi della dignità della vita del paziente e tutelando il minore dall'accanimento clinico.

Come riportato nella premessa dell' informativa per i Sanitari: "La pianificazione condivisa delle cure (PCC) si realizza per mezzo di un processo continuo di comunicazione tra il paziente, i familiari e l'equipe curante, finalizzato a identificare, considerare, discutere ed esprimere valori, obiettivi e priorità del paziente e della sua famiglia. La PCC ha lo scopo di guidare il processo decisionale sulle cure e sui trattamenti in una condizione di malattia life limiting e/o life threatening, condividendo percorsi e obiettivi di cura e cercando di evitare, per quanto possibile, l'adozione di decisioni rilevanti per il decorso della malattia e per il futuro del paziente in urgenza o tramite la mediazione di sanitari non conosciuti in precedenza".

Pertanto è opportuno conoscere questo strumento e promuoverne il suo utilizzo, sollecitando le UO di ORL a porlo tra gli obiettivi di cura per i pazienti eleggibili alle cure palliative pediatriche ricoverati nei reparti di otorinolaringoiatria, o incontrati per consulenze specialistiche in altri reparti.

Concludendo, non si può non ricordare che le cure palliative domiciliari sono un LEA²⁵ e che ogni sistema socio sanitario regionale ha l'obbligo di garantirlo. E' auspicabile pertanto che ogni regione italiana veda quanto prima applicata una legge di 16 anni fa, in modo uniforme ed equo sul territorio nazionale.

Bibliografia

1. Legge 15 marzo 2010 n. 38, Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 65 del 19 marzo 2010
2. Comitato Nazionale per la Bioetica, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 10 Luglio 2025: “Cure Palliative Pediatriche: una urgenza” <https://bioetica.governo.it/it/documenti/pareri/cure-palliative-pediatriche-una-urgenza/>
3. Brennan, F., Palliative care as an international human right, *J Pain Symptom Manage*, 2007; 33(5): 494-499
4. World Health Organization, *Cancer Pain Relief And Palliative Care In Children*, Geneva, 1998.
5. *Global Atlas of Palliative Care*, 2nd Edition, Worldwide Hospice Palliative Care Alliance (www.thewhapa.org) and World Health Organization “WHO”, London UK 2020
6. World Health Organization, *National cancer control programmes: policies and managerial guidelines*, 2nd ed., Geneva, 2002
7. Benini F. et al, International standards for Pediatric Palliative Care: from IMPaCCT to GO-PPaCS, *J Pain Symptom Manage*, 2022 May;63(5):e529-e543
8. EAPC Taskforce. IMPACT: standards for pediatric palliative care in Europe. *Eur J Palliat Care* 2007;14:109–114.
9. *Together for Short Lives* del 2018, A Guide to Children’s Palliative Care (Fourth Edition), RCPCH Royal College Paediatrics and Child palliative careHealth, icpcn International Children’s Palliative Care Network, EAPC European Association for Palliative Care
10. Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati XVIII Legislatura, *Cure Palliative e Terapia del Dolore in ambito Pediatrico*, 2019
11. Benini F et al, Specialized pediatric palliative care in Italy: where are we going? The Palliped2022-2023 study, *Ital J Pediatr* 51,15 (2025), <https://doi.org/10.1186/s13052-025-01850-x>
12. Benini et al An estimation of the number of children requiring pediatric palliative care in Italy, *Ital J Pediatr* 2021 Jan 7;47 (1):4. Doi: 10.1186/s13052-020-00952-y
13. Lazzarin. P et al, A tool for the evaluation of clinical needs and eligibility to pediatric palliative care: the validation of the ACCAPED scale, *J Palliat Med*, 2021 Feb;24(2):205-210
14. Legge 22 dicembre 2017, n. 219 Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.12 del 16 gennaio 2018
15. Comitato Nazionale per la Bioetica, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 10 Luglio 2025: “Cure Palliative Pediatriche: una urgenza” <https://bioetica.governo.it/it/documenti/pareri/cure-palliative-pediatriche-una-urgenza/>
16. Legge 15 marzo 2010, n. 38 Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 65 del 19 marzo 2010
17. Legge di Bilancio 2026, A.S. n. 1689 Annesso, Volume II, Articoli 37-93, XIX

Legislatura 3 novembre 2025

18. Il core curriculum in terapia del dolore e cure palliative pediatriche, il lavoro in Equipe. SICP Società Italiana Cure Palliative, in collaborazione con Fondazione Maruzza Lefbvre d'Ovidio onlus, 2014
19. Intesa Stato Regioni del 25 luglio 2012, Rep. Atti n. 151/CSR
20. Intesa Stato Regioni del 25 marzo 2021, Re. Atti n. 30/CSR
21. Legge 22 dicembre 2017, n. 219 Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.12 del 16 gennaio 2018
22. <https://sip.it/2019/10/28/gruppo-di-studio-cure-palliative-pediatriche/>
23. <https://sip.it/2025/09/02/pianificazione-condivisa-delle-cure-pcc/>
24. <https://sip.it/2025/09/19/ela-pcc-un-diritto-dei-pazienti-una-responsabilita-dei-sanitari/>
25. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017, Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 65 del 18 marzo 2017, Suppl. Ordinario n. 15, art. 23

CAPITOLO 27

Aspetti Psicologici e Rapporto Paziente-Famiglia

Aspetti Psicologici e Rapporto Paziente-Famiglia (<i>Emanuele Giraldi, Matteo Giordano, Giorgio Veneziani, Carlo Lai</i>)	507
Introduzione	507
Reazioni alla Malattia nel Paziente e nella Famiglia	507
La Comunicazione con il Paziente e la Famiglia	512
Interventi Psicologici in Pediatria Oncologica	517
Survivors e Implicazioni Psicosociali a Lungo Termine	523
Fase di Malattia Avanzata e Fine Vita	527
Bibliografia	531

ASPETTI PSICOLOGICI E RAPPORTO PAZIENTE-FAMIGLIA

Emanuele Giraldi¹, Matteo Giordano², Giorgio Veneziani¹, Carlo Lai¹

¹ Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza Università di Roma, Roma

² Roma

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, l'attenzione in ambito oncologico pediatrico si è progressivamente estesa oltre la dimensione organica della malattia, riconoscendo l'importanza della qualità della vita come obiettivo fondamentale del percorso di cura. Accanto al trattamento della patologia oncologica, assumono un ruolo centrale il benessere psicologico e sociale non solo del paziente, ma dell'intero nucleo familiare. La diagnosi di cancro in età pediatrica rappresenta un evento traumatico che coinvolge tutti i membri della famiglia, al punto da essere definita come una "*malattia familiare*", per il modo in cui ridefinisce equilibri, ruoli e vissuti di ciascun componente.

La malattia ha un impatto psicologico significativo sul paziente e sulla famiglia, manifestandosi in modo differente a seconda dello sviluppo cognitivo ed emotivo del bambino e della fase del percorso di cura. È pertanto necessario riconoscere e affrontare le necessità psicosociali dell'intera famiglia, offrendo un sostegno durante il decorso della malattia e anche nel periodo di sopravvivenza o in caso di lutto. In quest'ottica, un'adeguata comunicazione ricopre un ruolo rilevante, contribuendo a strutturare una relazione di fiducia con i clinici, a favorire l'aderenza ai trattamenti e a sostenere la capacità adattiva del bambino e dei familiari. Inoltre, gli interventi psicologici nel percorso di cura risultano fondamentali per migliorare la qualità della vita, promuovere le risorse psicologiche individuali e familiari, sostenere il processo di elaborazione della malattia e facilitare il reinserimento scolastico e sociale, anche a distanza di tempo dalla guarigione.

Il presente capitolo si propone di offrire una panoramica integrata degli aspetti psicologici legati all'oncologia pediatrica, esplorando le reazioni psicologiche alla malattia del bambino e della famiglia, le caratteristiche della comunicazione con il paziente e i familiari, le modalità di intervento psicologico da poter integrare all'interno del percorso assistenziale, evidenziando le innovazioni introdotte con l'avvento delle nuove tecnologie digitali. Inoltre, il capitolo approfondisce le implicazioni a lungo termine nella fase di sopravvivenza e gli aspetti critici legati alla fase avanzata di malattia, al periodo di fine vita e al lutto.

REAZIONI ALLA MALATTIA NEL PAZIENTE E NELLA FAMIGLIA

Ricevere una diagnosi oncologica in età pediatrica significa affrontare un'esperienza che scuote in profondità il bambino e la sua famiglia. L'irruzione improvvisa della diagnosi

interrompe la continuità della vita quotidiana, generando un clima di incertezza e vulnerabilità, in una fase di vita in cui il bambino necessita di stabilità, continuità e prevedibilità dell'esperienza di vita quotidiana, nonché di sicurezza. In questa fase delicata dello sviluppo, i bambini e i loro familiari si trovano a confrontarsi con emozioni intense, quali paura, angoscia di morte, solitudine e senso di smarrimento (Aly et al., 2025).

Per comprendere le reazioni del paziente pediatrico in seguito a una diagnosi di malattia oncologica, Elisabeth Kübler-Ross (1973) ha proposto un modello utile a descrivere le dinamiche psicologiche più frequenti. Inizialmente vi è la *“fase della negazione e del rifiuto”* durante la quale il paziente stenta a credere nella diagnosi, la rifiuta e, non raramente, ritiene impossibile avere quella patologia. In seguito, si passa alla *“fase della rabbia”* in cui si iniziano a sperimentare intense emozioni di rabbia nei confronti di diversi aspetti legati alla malattia. Queste reazioni, soprattutto nei pazienti più piccoli, possono essere anche autodirette in quanto vi è il rischio di sviluppare l'erronea convinzione che la malattia rappresenti una sorta di punizione per qualcosa che è stato commesso in precedenza. Tuttavia, alcuni pazienti tendono a reprimere la rabbia e ad isolarsi, motivo per cui in questa fase è molto importante ascoltare il paziente per accogliere le sue emozioni negative e saper interpretare i comportamenti non verbali (Axia, 2015). La fase della rabbia è seguita dalla *“fase del patteggiamento”* in cui il paziente inizia a comprendere cosa può realmente fare e in cosa è utile investire al fine di portare a termine con esito favorevole il processo di cura. Con il passare del tempo, aumenta la consapevolezza delle perdite che la malattia ha generato o che probabilmente comporterà, entrando così nella *“fase della depressione”*, che solitamente si verifica con il progredire della malattia e della sofferenza sia fisica che psicologica. Infine, una volta attraversate le fasi descritte e acquisita definitivamente la consapevolezza di ciò che sta accadendo, il paziente arriva ad una *“fase di accettazione”*, in cui la rabbia e la tristezza si manifestano in maniera meno intensa e il paziente arriva ad elaborare la propria condizione di malattia. Un aspetto importante da considerare per comprendere questo modello è che la sofferenza psicologica che si riscontra nei pazienti non dovrebbe essere interpretata automaticamente in termini psicopatologici, in quanto spesso giustificata dall'esperienza di malattia che sta vivendo e quindi funzionale e adeguata al contesto in cui si trova. Tuttavia, è importante riconoscere che l'esperienza della malattia può, in alcuni casi, portare all'insorgenza di veri e propri disturbi psicologici. Studi recenti suggeriscono che le principali manifestazioni psicopatologiche correlate all'esperienza della malattia sono ansia, depressione e disturbo da stress post-traumatico. Nello specifico, è stato mostrato che il 13,92% dei pazienti riporta sintomi ansiosi, il 20,43% sintomi depressivi e il 20,90% sintomi da stress post-traumatico (Al-Saadi et al., 2022).

Oltre a quanto descritto, vi sono ulteriori aspetti che accomunano i pazienti oncologici in età pediatrica, come quella che viene definita *“cancer related fatigue”* (CRF), ossia un particolare tipo di affaticamento, che non riguarda solo la dimensione fisica, assumendo diverse forme, come quella mentale e/o emotiva, e che solitamente si manifesta in maniera persistente interferendo con il funzionamento quotidiano (Oberoi et al., 2024). La CRF rappresenta una delle reazioni più frequenti (colpisce circa il 73% dei pazienti) e angosciante dei bambini con malattia oncologica, tanto che il National Cancer Institute

l'ha identificata come uno degli aspetti prioritari da approfondire in ricerca e su cui intervenire al fine di migliorare la qualità di vita del paziente (Oberoi et al., 2024).

Un altro aspetto riguarda l'esperienza del corpo che cambia in seguito alla malattia e alle cure che essa richiede. Tra i cambiamenti più comuni vi sono: la perdita dei capelli, una diminuzione del peso corporeo, il gonfiore di alcune parti del corpo, la percezione di essere eccessivamente in sovrappeso e la mancanza di forza. Ciò può portare all'insorgenza di diverse reazioni emotive come ansia, paura, rabbia e vergogna. Tuttavia, al di là delle emozioni che tali esperienze comportano, è importante focalizzarsi sull'esperienza soggettiva del paziente, la quale può comportare delle angosce dismorfofobiche e dei cambiamenti profondi, fino all'insorgenza di un vero e proprio *"break-down"* psicologico, richiedente una presa in carico specialistica. Infatti, tutti questi cambiamenti a cui il paziente va incontro, possono generare un vissuto di estraneità dal proprio corpo difficilmente gestibile e con delle conseguenze spesso problematiche (Vani et al., 2021). Allo stesso tempo, risulta importante evidenziare come le reazioni e i vissuti emotivi in risposta alla diagnosi oncologica in età pediatrica possano differenziarsi a seconda dell'età del paziente e dello stadio del suo sviluppo psico-emotivo. In particolare, nei primi anni di vita l'impatto psicologico della malattia tende ad essere meno evidente, in quanto il paziente ha minore consapevolezza di ciò che sta accadendo e della propria condizione clinica. In questa fase, assume un ruolo centrale la qualità della relazione con i genitori – in particolare con la madre – che può influenzare il modo in cui il bambino percepisce e affronta l'esperienza di malattia. Eventuali ripetute separazioni dai genitori durante questa fase potrebbero comportare maggiori sentimenti di paura e disorientamento nel bambino (Axia, 2015). In età scolare, invece, la malattia oncologica ha un impatto maggiore sulla continuità e normalità della vita quotidiana, generando una minore motivazione all'apprendimento e un possibile rifiuto scolastico; in quest'ottica diviene fondamentale la frequenza da parte del paziente alla scuola in ospedale che potrebbe, almeno in parte, preservare un senso di "normalità" della vita, nonostante la condizione di malattia e il contesto di cura. L'adolescenza rappresenta forse la fase più complessa. L'impatto della malattia si somma alle crisi fisiologiche tipiche dell'età, come la costruzione dell'identità, il distacco dai genitori e la ricerca di appartenenza al gruppo dei pari. In questo modo, la diagnosi oncologica può introdurre difficoltà aggiuntive da affrontare come cambiamenti corporei visibili, maggiore dipendenza dalla famiglia, timori legati alla fertilità futura, percezione di diversità rispetto ai coetanei e conseguente rischio di isolamento sociale (Axia, 2015).

Tutto ciò sottolinea l'importanza di un sostegno psicologico integrato nel percorso di cura al fine di migliorare quella che in letteratura viene definita "guarigione biopsicosociale integrata", in cui il benessere non riguarda soltanto la dimensione fisica, ma anche quella emotiva e relazionale. Infine, risulta importante evidenziare come alcuni fattori sembrino mitigare l'impatto psicologico della malattia nei pazienti. A tal proposito, l'età sembra giocare un ruolo rilevante, per cui, ad esempio, bambini al di sotto dei dieci anni, avendo meno consapevolezza della malattia rispetto agli adolescenti, mostrano delle reazioni emotive meno marcate. Un altro fattore è rappresentato dal genere, evidenziando come le giovani pazienti tendano a riportare livelli più elevati di stress e percezione

negativa della vita. Anche la qualità delle relazioni nell'ambiente intra-familiare, e in particolare tra i genitori, costituisce un fattore rilevante, in quanto livelli elevati di conflittualità sembrano essere associati a un tono dell'umore basso nei pazienti (Aly et al., 2025).

La malattia oncologica non coinvolge esclusivamente la persona che si ammala, soprattutto quando a ricevere la diagnosi è un figlio. Si tratta infatti di un evento che scuote profondamente non solo il paziente, ma l'intero sistema familiare, rappresentando una fonte significativa di stress per tutti i suoi membri. La malattia può minacciare l'equilibrio familiare preesistente, costringendo ciascun componente ad affrontare diversi cambiamenti e a riorganizzare dinamiche e ruoli per raggiungere nuovi equilibri. Proprio per questo motivo, è stata definita una "*malattia familiare*" (Neugebauer & Mastergeorge, 2021).

Tale esperienza porta con sé paure legate alla morte, sentimenti di disperazione e, a volte, sensi di colpa difficili da gestire. Tutti i membri della famiglia si trovano improvvisamente a dover fare i conti con grandi cambiamenti: la quotidianità viene stravolta, i progetti personali e familiari devono essere messi in pausa o rivisti, i ruoli all'interno della casa si trasformano e, spesso, si aggiungono anche preoccupazioni economiche legate alle cure da affrontare (Axia, 2015). Per quanto riguarda specificatamente i genitori, l'esperienza di malattia può scaturire un senso di sconforto dovuto soprattutto all'idea della possibilità di perdita del proprio figlio. In particolare, il periodo più critico è rappresentato da quello immediatamente successivo alla diagnosi, durante il quale i genitori vivono uno shock che può prolungarsi per diverso tempo ed è caratterizzato da intense sensazioni di paura, panico, sconcerto e talvolta anche da sentimenti di colpa (Dursun-Yildirim & Üzar-Özçetin, 2024).

In questa fase, e lungo tutto il percorso di malattia, i genitori per fronteggiare la situazione possono mettere in atto delle difese più o meno disfunzionali. Tra quelle funzionali possono essere rintracciate la ricerca attiva di figure in grado di offrire sostegno, così come l'impegno nel reperire costantemente informazioni relative al processo di cura del figlio. Per quanto riguarda le difese più disfunzionali, possono manifestarsi sentimenti inadeguati in reazione alla malattia (come, ad esempio, la colpa di cui sopra), la ricerca spasmodica della causa del cancro, il desiderio di guarigione immediata del proprio figlio e la negazione di aspetti negativi della malattia (come, ad esempio, non nominare la parola "tumore") (Axia, 2015).

Durante il periodo della malattia, il ruolo dei genitori cambia, in quanto diventano non più solamente i genitori di quel bambino ma anche i suoi *caregiver*, ossia coloro che si prendono cura in maniera continuativa della persona malata, fornendo supporto e diversi tipi di assistenza diretta: essi accompagnano il figlio alle visite, gestiscono le terapie, hanno rapporti con le istituzioni sanitarie e, soprattutto, sostengono il figlio nelle sue paure e fragilità. Il *caregiving* è un processo altamente stressante per i genitori che può comportare quello che viene definito "*caregiver burden*", ossia la percezione di un carico a livello fisico, emotivo e pratico associato all'assistenza fornita al paziente (Tan et al., 2024).

Per quanto concerne i problemi di natura fisica sperimentati dai *caregiver*, si è visto che i più frequenti sono disturbi del sonno, affaticamento, dolore, perdita della forza fisica e

dell'appetito con conseguente calo del peso. Dal punto di vista sociale possono emergere difficoltà di tipo finanziario e lavorativo e problematiche legate all'isolamento, in quanto il tempo e le risorse utilizzati per fornire assistenza al figlio non permettono di curare le relazioni sociali. Infine, così come avviene nel paziente, anche i genitori possono manifestare reazioni psicologiche disfunzionali, per cui le più frequenti risultano essere ansia, depressione e sintomi da stress post-traumatico (Dursun-Yildirim & Üzar-Özçetin, 2024).

La malattia oncologica ha un impatto rilevante anche sui fratelli e le sorelle del paziente, i quali possono sperimentare emozioni molto intense quali tristezza, paura per la malattia del fratello e, talvolta, nei più piccoli può emergere anche un senso di colpa, come se avessero immaginato o desiderato ciò che è accaduto. Durante questo periodo le attenzioni dei genitori sono quasi esclusivamente dedicate al figlio malato per fornirgli assistenza e supporto. In questo modo, gli altri figli iniziano a trascorrere la maggior parte della loro vita quotidiana con amici o parenti a causa dell'assenza dei genitori e ciò fa sì che i fratelli del paziente possano sentirsi dimenticati, non visti, messi da parte e potrebbe emergere una forma di gelosia per le attenzioni speciali che il fratello o la sorella riceve (Axia, 2015). Tutto questo si riflette nel loro comportamento, per cui possono manifestare ansia, rabbia, momenti di tristezza intensa o difficoltà scolastiche, segnali che evidenziano il loro disagio e il bisogno di essere compresi e visti (Batchelor et al., 2025). Un'attenzione particolare va posta ai fratelli adolescenti, i quali – trovandosi già in una fase in cui sono sottoposti a numerosi cambiamenti – possono risentire maggiormente della diagnosi del fratello, mostrando un peggioramento del benessere psicologico. Molto spesso i fratelli adolescenti desiderano informazioni precise sulle condizioni di malattia del fratello da parte dei propri genitori, aiutandoli a sperimentare minori livelli di ansia; in modo opposto, l'assenza di informazioni potrebbe far sì che essi non abbiano i necessari strumenti per una corretta valutazione cognitiva dell'evento, aumentando così sentimenti di confusione, ansia e imprevedibilità (Batchelor et al., 2025). Da questo punto di vista, l'atteggiamento dei genitori riguardo alla comunicazione della malattia e di tutto il processo di cura all'interno della famiglia può oscillare dalla non informazione all'eccessiva responsabilizzazione. A questo riguardo, risulta molto importante che i figli sani siano messi al corrente di quanto sta accadendo e di quanto accadrà, così come è importante che essi possano visitare il fratello in ospedale. In particolare, con i figli più piccoli è importante specificare loro che la malattia non è contagiosa, che non si conoscono le cause e che non è una conseguenza dei normali conflitti che si hanno tra fratelli. Per quel che riguarda i fratelli più grandi, non è raro che essi svolgano anche un ruolo di sostegno per l'intera famiglia. Infatti, possono impegnarsi in attività utili ad alleviare fatiche e preoccupazioni dei genitori, come prendersi cura degli altri fratelli o svolgere attività domestiche, anche se tutto questo può generare un sovraccarico e un peso emotivo significativo (Batchelor et al., 2025). Infine, è importante sottolineare come, nonostante il dolore che la malattia del paziente comporti, tale esperienza per i fratelli possa rappresentare anche una fase di crescita. Spesso, infatti, si assiste a dei cambiamenti positivi come un aumento della sensibilità, dell'empatia e un maggior apprezzamento della vita (Batchelor et al., 2025).

LA COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA

Una comunicazione chiara e semplice e l'instaurarsi di un rapporto basato sull'ascolto e sulla comprensione rappresentano elementi fondamentali all'interno del percorso di cura di un paziente oncologico pediatrico e della sua famiglia. In questo contesto, la comunicazione non è limitata unicamente alla condivisione di informazioni cliniche, ma costituisce un processo relazionale complesso, che coinvolge simultaneamente il paziente, la famiglia e l'équipe curante e richiede di assumere un atteggiamento empatico, accogliere bisogni e vissuti emotivi e costruire uno spazio di fiducia e collaborazione reciproca (Sisk et al., 2018). Tenendo in considerazione questi diversi aspetti, è possibile instaurare una comunicazione efficace, in grado di promuovere un'adeguata elaborazione della condizione di malattia e la partecipazione attiva al percorso terapeutico (Axia, 2015). A tal proposito, diversi studi in letteratura evidenziano come una comunicazione efficace in oncologia pediatrica sia associata a una maggiore fiducia nei confronti del medico, a un aumento della speranza, dell'aderenza ai trattamenti e della qualità di vita e a una riduzione di vissuti emotivi negativi sia nei pazienti che nei familiari (Blazin et al., 2018; Høeg et al., 2023; Sisk et al., 2018). Differentemente, una comunicazione disfunzionale alimenta confusione, preoccupazioni e sfiducia sia nel paziente che nella famiglia, ostacolando la relazione terapeutica e il processo di adattamento psicologico alla malattia. Ad esempio, l'omissione di informazioni riguardo alla condizione di salute può portare i pazienti a sviluppare fantasie e credenze erranee riguardo al fatto che la malattia e la permanenza in ospedale rappresentino punizioni per una propria colpa o a generare intensi vissuti di abbandono (Axia, 2015).

Nel particolare, la comunicazione della diagnosi oncologica in età pediatrica rappresenta una delle fasi più critiche del percorso terapeutico, che può scaturire reazioni psicologiche negative nel paziente e nei familiari e che, di conseguenza, implica una particolare attenzione a diversi aspetti organizzativi e relazionali (Blazin et al., 2018). In primo luogo, risulta necessario che la comunicazione avvenga in un ambiente protetto e riservato e durante un periodo di tempo sufficiente, al fine di evitare fonti di distrazioni e interruzioni (Christianson et al., 2025; Høeg et al., 2023). È inoltre fondamentale valutare il livello di comprensione della malattia dei familiari, le informazioni ricevute in precedenza e le aspettative rispetto al colloquio (Axia, 2015; Blazin et al., 2018). Tale preparazione permette di comprendere con quali modalità condividere le informazioni e di adattare il linguaggio alle esigenze della famiglia. Un altro aspetto importante riguarda il fatto di lasciare lo spazio per elaborare le informazioni ricevute ed esprimere pensieri ed emozioni, invitando la famiglia ad affrontare le preoccupazioni e le domande relative alla diagnosi o al percorso terapeutico e rassicurando sulla possibilità di discutere questi aspetti durante le seguenti visite (Axia, 2015; Blazin et al., 2018; Høeg et al., 2023). Di conseguenza, l'approccio alla comunicazione in oncologia pediatrica richiede la conoscenza e l'utilizzo di competenze e strategie specifiche che possano consentire ai clinici di operare in un contesto di grande complessità emotiva e relazionale (Sisk et al., 2018).

A questo proposito, sono stati sviluppati nel tempo diversi modelli riguardo alla comunicazione ai pazienti e ai familiari (Blazin et al., 2018; Sisk et al., 2018). In generale,

è stato proposto che le funzioni principali della comunicazione in oncologia includano diversi aspetti, tra cui: costruire una relazione di fiducia, scambiare informazioni, favorire il processo decisionale, gestire l'incertezza, sostenere una gestione autonoma familiare della malattia, rispondere alle emozioni e, in modo specifico per l'età pediatrica, promuovere validazione e solidarietà delle esperienze (Sisk et al., 2018). Quest'ultima funzione sottolinea l'importanza di contrastare nei bambini e nei genitori vissuti di isolamento, riconoscendo la loro appartenenza a una comunità più ampia di famiglie che affrontano esperienze simili (Sisk et al., 2018). Nel particolare, un modello comunicativo ampiamente utilizzato in oncologia e adattato recentemente anche all'ambito pediatrico è il protocollo "SPIKES", il quale comprende sei passaggi specifici da seguire per la comunicazione di cattive notizie ("*Setting*"; "*Perception*"; "*Invitation*"; "*Knowledge*"; "*Emotion*"; "*Strategize*"). L'adattamento in ambito pediatrico del modello rielabora i diversi passaggi alla luce delle caratteristiche evolutive, cognitive ed emotive del bambino e delle dinamiche familiari (Høeg et al., 2023). La prima fase di "*Setting*" ha l'obiettivo di costruire una relazione di fiducia con il bambino basata sul rispetto e l'empatia, coinvolgendolo nella conversazione a seconda della sua età e utilizzando sia la comunicazione verbale che non verbale (ad esempio, con i bambini più piccoli possono essere utilizzati dei giochi come le bolle di sapone). La fase di "*Perception*" si focalizza sulla valutazione delle conoscenze del bambino riguardo alla malattia e ai trattamenti, evitando assunzioni e chiarendo eventuali incomprensioni. Nella fase di "*Invitation*", si cerca di comprendere la disponibilità del paziente a ricevere le informazioni e le tempistiche adeguate alla comunicazione, in accordo con le volontà ed esigenze del bambino. La fase di "*Knowledge*" implica che le informazioni siano comunicate in modo chiaro e adeguato al livello di sviluppo cognitivo ed emotivo, verificando la comprensione da parte del bambino e invitandolo ad esprimere dubbi o domande. Nella fase "*Emotions*" il clinico supporta il paziente nell'identificazione e normalizzazione delle emozioni provate e, quando necessario, propone strategie di gestione alternative. Infine, nella fase di "*Strategize*", la comunicazione si conclude chiedendo al paziente se è a conoscenza di ciò che dovrà affrontare all'interno del processo terapeutico, informandolo riguardo i trattamenti a cui dovrà sottoporsi e chiarendo le sue incertezze (Høeg et al., 2023). Nella Tabella 1 vengono riportate le strategie da utilizzare nelle diverse fasi del modello per la comunicazione ai pazienti oncologici pediatrici, suddivise in base alla fascia di età dei pazienti.

Tabella 1. Modello di comunicazione SPIKES adattato ai pazienti oncologici in età pediatrica (Høeg et al., 2023).

Fasi del modello	Neonati e bambini piccoli (0-18 mesi)	Età prescolare (2-6 anni)	Età scolare (7-12 anni)	Adolescenza (13-18 anni)
Setting	Usare il nome del bambino e la comunicazione verbale e non verbale (giochi)	Usare il nome del bambino e la comunicazione verbale e non verbale (giochi). Chiedere informazioni riguardo la vita del bambino	Usare il nome del bambino e la comunicazione verbale e non verbale. Chiedere informazioni riguardo la vita del bambino	Usare il nome del giovane e la comunicazione verbale e non verbale. Chiedere informazioni riguardo la vita del giovane
Perception	Osservare il comportamento e lo stato emotivo del bambino	Osservare il comportamento e lo stato emotivo del bambino e chiedere cosa sa sui trattamenti	Osservare il comportamento e lo stato emotivo del bambino e chiedere cosa sa sui trattamenti	Osservare il comportamento e lo stato emotivo del giovane e chiedere cosa sa sui trattamenti
Invitation	Usare la comunicazione verbale e non verbale (giochi) e osservare se il bambino si sente a proprio agio	Usare la comunicazione verbale e non verbale (giochi) e osservare se il bambino si sente a proprio agio	Usare la comunicazione verbale e non verbale e osservare se il bambino si sente a proprio agio	Usare la comunicazione verbale e non verbale e osservare se il giovane si sente a proprio agio
Knowledge	Usare la comunicazione verbale e non verbale (giochi) per calmare il bambino. Fornire informazioni sulla malattia ai genitori	Chiedere al bambino se desidera ricevere informazioni e fornirle in termini semplici, chiedendo infine se sono state comprese	Chiedere al bambino se desidera ricevere informazioni e fornirle in termini semplici, chiedendo infine se sono state comprese	Chiedere al giovane se desidera ricevere informazioni e fornirle in termini tecnici, chiedendo infine se sono state comprese
Emotions	Osservare e riconoscere le emozioni del bambino e aiutare i genitori a rispondere ai suoi bisogni emotivi	Osservare, riconoscere e normalizzare le emozioni del bambino	Osservare, riconoscere e normalizzare le emozioni del bambino e fornire strategie alternative per gestirle	Osservare, riconoscere e normalizzare le emozioni del giovane e fornire strategie alternative per gestirle
Strategize	Discutere con i genitori i follow-up del trattamento	Chiedere al bambino se sa cosa dovrà affrontare, relative domande e fornire informazioni	Chiedere al bambino se sa cosa dovrà affrontare, relative domande e fornire informazioni	Chiedere al giovane se sa cosa dovrà affrontare, relative domande e fornire informazioni

Oltre ai modelli di comunicazione strutturati, in letteratura sono state identificate una serie di strategie comunicative specifiche. Tra queste, il “*warning shot*” consiste nell’introdurre la diagnosi con una frase preparatoria (“*abbiamo purtroppo notizie difficili di cui discutere*”), in modo da modulare l’impatto emotivo della comunicazione. Un’altra tecnica frequentemente utilizzata è quella dell’“*ask-tell-ask*”, che prevede di valutare inizialmente le informazioni comprese dal paziente e quelle che desidera approfondire, per poi fornire le informazioni adattandole alle esigenze emerse e, infine, verificarne la comprensione, accogliendo eventuali domande. Inoltre, è importante utilizzare una terminologia chiara, che implica l’uso esplicito di parole come “cancro” o “tumore”, evitando eufemismi che rischiano di alimentare incomprensioni (Blazin et al., 2018). Ulteriori strategie fondamentali risultano essere l’ascolto attivo e la capacità di valorizzare i silenzi, intesi non come vuoti da riempire, ma come spazi espressivi di emozioni che vanno rispettati e compresi, soprattutto con i bambini più piccoli (Christianson et al., 2025; Axia, 2015). Infine, il riconoscimento e la convalida delle emozioni del paziente e l’utilizzo di un atteggiamento compassionevole, caloroso ed empatico risultano essere componenti essenziali per una strategia comunicativa efficace (Christianson et al., 2025; Sisk et al., 2018).

Negli ultimi anni, è cresciuto l’interesse verso l’impiego di nuove tecnologie e dispositivi elettronici come strumenti complementari per facilitare la comunicazione con i pazienti oncologici pediatrici. A questo proposito, è importante sottolineare come i pazienti pediatrici tendano a percepire gli strumenti digitali come modalità di comunicazione semplici e piacevoli, in grado di aumentare il coinvolgimento e di favorire l’elaborazione delle informazioni (Nilsson et al., 2021; Peters et al., 2015). Nel particolare, è stato sviluppato un videogioco (INTERACCT; “*Integrating Entertainment and Reaction Assessment into Child Cancer Therapy*”) che ha l’obiettivo di migliorare la comunicazione con i medici e l’aderenza ai trattamenti. Lo strumento consente al bambino di creare un avatar personalizzato e di esplorare ambienti di gioco (“isole”) che corrispondono a diversi aspetti della malattia e del percorso terapeutico (Peters et al., 2015). Un secondo intervento innovativo è rappresentato dallo strumento digitale PicPecc (“*Pictorial support in Person-centred care for children*”) sviluppato per bambini tra i 5 e i 17 anni sottoposti a trattamento oncologico. L’applicazione consente ai bambini di valutare e comunicare esplicitamente i propri sintomi e reazioni provati (come ad esempio, dolore, nausea, ansia e sonno) attraverso un termometro visivo, una figura corporea e brevi narrazioni, utilizzando meccaniche legate al gioco (come avatar e premi simbolici). I dati vengono quindi condivisi con l’équipe curante, favorendo una presa in carico personalizzata del paziente. L’obiettivo è quello di ridurre il distress legato ai trattamenti, migliorare la comunicazione dei sintomi e promuovere un approccio centrato sul singolo individuo (Nilsson et al., 2021). Risulta importante evidenziare come questi strumenti non sostituiscano la relazione diretta con l’équipe sanitaria, ma rappresentino un supporto complementare, in grado di facilitare l’espressione dei vissuti e la condivisione di informazioni cliniche ed emotive.

A prescindere dai modelli e dalle strategie utilizzate, la comunicazione in oncologia pediatrica dovrebbe essere personalizzata e centrata sul paziente e la famiglia, tenendo

conto delle preferenze, dei valori e delle esigenze individuali, ma soprattutto della fase evolutiva e dello sviluppo cognitivo ed emotivo dei bambini (Christianson et al., 2025; Blazin et al., 2018). Nei bambini più piccoli, fino all'età prescolare (0-6 anni), prevalgono modalità di pensiero magico e una comprensione ancora parziale dei nessi causa-effetto. In questa fase è fondamentale utilizzare un linguaggio simbolico tramite metafore, storie, supporti illustrativi e giochi, che consentano al bambino di dare senso a ciò che sta accadendo e prevenire fraintendimenti e attribuzioni di colpa. Sebbene il ruolo dei genitori sia centrale in questa fase, è importante che anche il bambino sia coinvolto, attraverso forme di comunicazione non verbali e rassicuranti (Axia, 2015; Høeg et al., 2023). Durante l'età scolare (7-12 anni) i bambini iniziano a sviluppare un pensiero logico e riescono ad avere una comprensione più realistica della condizione di malattia. Di conseguenza, risulta fondamentale fornire spiegazioni concrete e legate alla quotidianità, evitando forme di comunicazione poco chiare e ambigue e utilizzando storie o materiali illustrativi per rendere le informazioni più comprensibili (Axia, 2015). Nella fase di adolescenza (13-18 anni), come mostrato da diversi studi in letteratura, i pazienti desiderano essere informati e coinvolti attivamente nelle decisioni terapeutiche (Axia, 2015; Blazin et al., 2018). Appare quindi necessaria una comunicazione onesta ed aperta, coinvolgendo gli adolescenti nel processo terapeutico e affrontando le preoccupazioni e paure che possono emergere, in modo tale da instaurare una relazione di fiducia e favorire un maggiore senso di controllo sulla condizione di malattia (Blazin et al., 2018).

In questo contesto, la comunicazione con la famiglia costituisce un ulteriore aspetto particolarmente rilevante, in quanto i genitori non solo prendono parte attiva alle decisioni terapeutiche all'interno del percorso di cura del paziente, ma fungono anche da intermediari tra la comunicazione dei clinici e la possibilità di comprendere le informazioni da parte dei bambini (Axia, 2015). Numerosi studi hanno evidenziato che i genitori desiderano ricevere informazioni chiare, specifiche e lungo tutto il percorso di cura, comprese quelle più difficili da affrontare (Sisk et al., 2018). Tuttavia, va evidenziato che tali informazioni dovrebbero essere adattate ai valori e alla cultura della famiglia e in base alla possibilità dei genitori di riceverle ed elaborarle, evitando un sovraccarico cognitivo ed emotivo. Alcune famiglie preferiscono, infatti, ricevere i dettagli più critici riguardo alla condizione di malattia separatamente dal bambino, per poi valutarne come e quando condividerli con lui (Sisk et al., 2018). In tal senso, risulta importante che gli operatori sanitari prestino attenzione alle modalità di comunicazione, garantendo momenti di confronto e chiarimento in cui i genitori possano sentirsi sostenuti e competenti nel proprio ruolo (Axia, 2015). Infatti, è stato dimostrato che una comunicazione sensibile, adattata alle esigenze e alle risposte emotive della famiglia, è associata a un aumento della fiducia nei confronti dei clinici e della percezione della qualità dell'assistenza (Sisk et al., 2018). A tal proposito, l'utilizzo di materiale informativo in forma scritta da poter consultare liberamente in seguito ai colloqui con il personale sanitario potrebbe supportare i genitori nella comprensione della malattia e del programma di cure del figlio. Inoltre, è necessario che la comunicazione si estenda anche ai fratelli del paziente, i quali, se non adeguatamente informati, potrebbero manifestare preoccupazioni, un senso di esclusione e sintomi ansiosi a lungo termine

(Blazin et al., 2018). Gli operatori sanitari possono quindi incoraggiare i genitori a condividere le informazioni con i fratelli del paziente, rispettando al tempo stesso le convinzioni e preferenze della famiglia. A tal proposito, proporre degli spazi di confronto tra gli operatori e i genitori prima di affrontare queste discussioni in famiglia può essere particolarmente utile al fine di chiarire dubbi, proporre strategie comunicative adeguate al livello di sviluppo dei fratelli e fornire supporto nella gestione delle reazioni emotive (Blazin et al., 2018).

Infine, la comunicazione della prognosi rappresenta uno degli aspetti più complessi da affrontare nel contesto dell'oncologia pediatrica, soprattutto in riferimento alla fase avanzata di malattia. Gli operatori sanitari spesso sono in conflitto e mostrano difficoltà nel comunicare apertamente una prognosi infausta, per il timore di poter scaturire reazioni psicologiche negative sia nel paziente che nei familiari. Tuttavia, è stato dimostrato da diversi studi come comunicare la prognosi in modo chiaro e aperto, mantenendo al tempo stesso un adeguato livello di speranza e fornendo supporto emotivo, possa migliorare la capacità di affrontare la malattia e di rafforzare la relazione di fiducia con il clinico (Christianson et al., 2025; Sisk et al., 2018). In questo senso, risulta importante che all'interno delle discussioni riguardo alla prognosi la famiglia venga accompagnata e supportata nell'elaborazione e accettazione della condizione di malattia, attraverso messaggi di fiducia e supporto concreto (*“possiamo ancora gestire il dolore”, “possiamo rendere ogni giorno significativo”*) (Christianson et al., 2025). A tal proposito, disporre di un'adeguata consapevolezza prognostica può consentire alla famiglia di ridefinire le proprie priorità a breve e lungo termine e di prendere decisioni informate riguardo ai trattamenti oncologici a cui il paziente deve sottoporsi (Luciani et al., 2025; Snaman et al., 2020). Inoltre, va evidenziato come la consapevolezza della condizione di malattia possa avere un'influenza rilevante sul benessere psicologico e la qualità di vita dei pazienti oncologici (Luciani et al., 2025), per cui è stato evidenziato che la partecipazione diretta alle discussioni riguardo la prognosi diminuisca i livelli di ansia e dei sentimenti di isolamento nei bambini e porti a una riduzione dei sintomi fisici e a una maggiore probabilità di ricevere cure palliative precoci in concordanza con le volontà individuali negli adolescenti (Snaman et al., 2020). Al fine di favorire il coinvolgimento, soprattutto dei pazienti più piccoli, nelle conversazioni prognostiche e di supportare i genitori a spiegare la condizione di salute ai figli, risulta rilevante l'utilizzo di materiali di supporto come i libri per bambini che possono contribuire a normalizzare l'esperienza di malattia e a favorire un linguaggio condiviso e accessibile per affrontare argomenti complessi come la fine della vita (Snaman et al., 2020). Inoltre, dovrebbero essere fornite ai genitori informazioni sul decorso clinico atteso, sulla gestione dei sintomi e sui segni fisici manifestati dai figli nella fase avanzata di malattia (come reattività, smorfie e respirazione), al fine di rassicurarli e consentirgli di prepararsi sia a livello pratico che emotivo alla potenziale perdita (Blazin et al., 2018).

INTERVENTI PSICOLOGICI IN PEDIATRIA ONCOLOGICA

Durante il processo di cura assumono molta importanza, accanto alle cure mediche, gli interventi di tipo psicologico che hanno come obiettivo quello di migliorare la qualità

di vita del bambino e della sua famiglia, cercando di attivare le risorse della famiglia per affrontare la condizione di malattia (Axia, 2015).

In primo luogo, va evidenziata l'importanza in questo contesto dell'utilizzo di questionari di screening come il "*Psychosocial Assessment Tool*" (PAT) che può essere somministrato ai pazienti al momento della diagnosi e alle successive visite di follow-up, al fine di identificare il livello di rischio psicosociale nelle famiglie dei pazienti ed intervenire in maniera più tempestiva su quelle maggiormente a rischio. Sebbene esso sia caratterizzato solo da pochi item, unito a colloqui di valutazione iniziali, può essere un indicatore adeguato al fine di intraprendere interventi di supporto psicologico con le famiglie maggiormente a rischio. Nello specifico, da una ricerca condotta utilizzando il PAT si è visto che la distribuzione del rischio psicosociale era la seguente: il 59,2% delle famiglie presentava fattori di rischio psicosociale limitati, il 33,6% alcuni fattori di rischio ed infine il 7,2% presentava una molteplicità di fattori di rischio. Questa differenziazione può essere molto utile al fine di diversificare le diverse tipologie di intervento destinate ai pazienti e alle loro famiglie durante il processo di cura; infatti, per i pazienti con basso rischio psicosociale potrebbero essere sufficienti degli interventi generali mirati a favorire un ascolto empatico e una comunicazione più efficace così come interventi di tipo psicoeducazionale o interventi di supporto, mentre per pazienti con maggior rischio psicosociale risultano maggiormente necessari dei veri e propri interventi di psicoterapia (ai quali possono accedere tutte le tipologie di pazienti) in modo da fornire un supporto strutturato e continuativo.

In generale, gli interventi di tipo psicologico in oncologia pediatrica possono essere suddivisi in tre gruppi: interventi per il paziente, interventi per i fratelli e interventi per i genitori. Partendo dagli interventi strutturati per il paziente, è importante sottolineare come non debbano avere come unico obiettivo quello di accogliere, ascoltare, sostenere e aiutare il bambino ad affrontare il processo di cura, ma anche essere finalizzati a seguire e accompagnare il bambino nel suo percorso di crescita nel modo più simile possibile alle condizioni di normalità (Axia, 2015). Di seguito verranno descritte alcune tipologie di intervento psicologico che possono essere svolte all'interno di un contesto oncologico pediatrico al fine di offrire uno spazio in cui il paziente può esprimere i suoi bisogni ma anche vivere momenti di distrazione.

Una prima forma di intervento è rappresentata dal gioco, attraverso il quale è possibile fronteggiare gli eventi stressanti che l'esperienza della malattia comporta. Il gioco è importante in quanto rappresenta un contesto in cui è possibile conoscere meglio il bambino in una condizione per lui spontanea e naturale. Per i pazienti più piccoli, può costituire un importante canale di comunicazione, soprattutto nei casi in cui il paziente ha maggiori difficoltà nel verbalizzare le proprie difficoltà. L'efficacia del gioco come strumento terapeutico è stata confermata anche da una recente revisione sistematica e metanalisi, che ha evidenziato come la terapia del gioco ("*play therapy*") possa ridurre in modo significativo l'ansia, la paura e il distress emotivo e aumentare l'aderenza terapeutica e la qualità di vita in bambini affetti da cancro (Martín-Villena et al., 2025). Una tipologia di gioco molto utile per aiutare i bambini a familiarizzare con l'ambiente ospedaliero è il "gioco simbolico del dottore" (Axia, 2015). Tramite questo gioco il

paziente può maneggiare alcuni strumenti medici al fine di renderli meno minacciosi e favorire una diminuzione della paura delle procedure mediche a cui verrà sottoposto; in particolare, potrebbe essere molto utile che i medici curanti svolgano la procedura medica su una bambola prima che venga utilizzata sul bambino, con l'obiettivo di renderla meno spaventosa e diminuire così l'ansia e la paura (Axia, 2015).

È proprio nell'ambito del gioco che si è assistito a un crescente interesse per l'introduzione di interventi psicologici innovativi nel trattamento dei pazienti oncologici pediatrici; nello specifico, sono stati proposti interventi basati su tecnologie digitali e *gaming* terapeutico che sfruttano videogiochi e app online per combinare obiettivi psicologici, riabilitativi e motivazionali. Ad esempio, alcuni programmi prevedono sessioni ludiche che integrano esercizio fisico, compiti attentivi e momenti di consapevolezza, con l'obiettivo di migliorare l'affaticamento cronico e l'umore e promuovere la partecipazione attiva del paziente al percorso terapeutico. Questi strumenti possono essere utilizzati anche a livello domiciliare, favorendo la continuità dell'intervento al di fuori del contesto ospedaliero e riducendo il rischio di isolamento sociale, spesso presentato dai bambini lungodegenti (Lai et al., 2024). Tra le innovazioni più promettenti vi è l'impiego della realtà virtuale (VR), utilizzata principalmente per la gestione dell'ansia e del dolore durante procedure invasive e trattamenti chemioterapici. La VR consente di creare ambienti multisensoriali e coinvolgenti che distraggono il bambino dall'esperienza medica, riducendo significativamente il suo distress (Barrêto et al., 2025) (**Figura 1**).

Figura 1. Paziente pediatrico oncologico che indossa il visore per la realtà virtuale durante la fasciatura (Barrêto et al., 2025).



I pazienti pediatrici oncologici che utilizzano visori VR riportano minori livelli di dolore e ansia rispetto ai controlli, senza effetti collaterali rilevanti e con una buona accettabilità dello strumento da parte di bambini, genitori e operatori sanitari (Barrêto et al., 2025).

In Italia, alcune strutture (come, ad esempio, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea di Roma) hanno iniziato a integrare la VR anche all'interno di pratiche di rilassamento e *mindfulness*, presentando i primi dati preliminari sull'efficacia di questo approccio combinato (Zucchetti et al., 2024).

Accanto al gioco, sono molto importanti anche gli interventi legati all'espressione artistica come il disegno. Quest'ultimo, infatti, rappresenta un canale importante di comunicazione attraverso il quale il bambino può esprimere pensieri ed emozioni in una modalità che può essere meno inibente rispetto al comunicare direttamente con un operatore sanitario. Tra le tecniche artistiche, una tra le più utilizzate è quella di far disegnare al bambino un mandala (rappresentazione simbolica, solitamente di forma circolare, usata nella tradizione orientale) con l'indicazione di colorarlo in modo tale da riflettere il proprio stato d'animo e le emozioni di uno specifico momento (ad esempio, quando gli viene comunicata la diagnosi) (Axia, 2015). Le innovazioni tecnologiche sono state introdotte anche a supporto degli interventi di tipo creativo/artistico. Tra queste abbiamo l'uso di tablet e applicazioni interattive per la pittura, il disegno di mandala e la musica generativa, che consentono ai bambini di esprimere emozioni e vissuti in modo intuitivo, anche nei momenti in cui la comunicazione verbale è difficile. Queste forme di "*art therapy*" digitalizzata sembrano essere efficaci nel ridurre i sintomi ansioso-depressivi e aumentare il senso di autoefficacia nei pazienti pediatrici oncologici (Zhou et al., 2025).

Un'altra forma di intervento che si è rivelata efficace nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti oncologici pediatrici è quella legata all'esercizio fisico, il quale, se adattato all'età del paziente e alle sue condizioni cliniche, può essere ben tollerato anche durante una fase di trattamenti più intensivi. Gli studi presenti in letteratura hanno evidenziato come l'attività fisica possa produrre effetti positivi soprattutto per quanto riguarda la capacità respiratoria, la forza muscolare e la riduzione dell'affaticamento legato al cancro (Redondo-Tebar et al., 2025). A tal proposito, le linee guida internazionali raccomandano interventi basati sull'esercizio fisico per gestire l'affaticamento nei bambini, i quali devono essere incoraggiati e coinvolti in diverse attività fisiche come camminare, fare jogging, nuotare e svolgere esercizi di resistenza.

Tra gli interventi psicologici più utilizzati risulta importante menzionare quelli di matrice cognitivo-comportamentale come la distrazione e la desensibilizzazione. La tecnica della distrazione è una strategia semplice e facilmente applicabile nella pratica clinica che ha come obiettivo principale la gestione del dolore. Nello specifico, si insegna al paziente a distogliere l'attenzione dalla fonte di dolore, spostandola su alcuni stimoli in grado di attivare una risposta diversa da quella dolorosa (ad esempio, attraverso la visione di un cartone animato o altri tipi di distrattori adattati all'età del paziente). È stato evidenziato come questa tipologia di interventi possa ridurre il dolore e l'ansia nei bambini sottoposti a procedure di trattamento invasive e come i suoi benefici sembrino perdurare nel tempo (Razmi et al., 2025). Per quanto riguarda la desensibilizzazione, essa ha come obiettivo primario quello di ridurre l'ansia rispetto ad alcuni stimoli temuti (come, ad esempio, gli strumenti medici o procedure invasive). Si basa sull'esposizione graduale a tali stimoli ed ha come obiettivo quello di ridurre gradualmente la risposta emotiva negativa attivata.

In questo modo – così come con il gioco simbolico – il bambino riesce a ridurre l'ansia anticipatoria e questo può migliorare anche la sua collaborazione durante le procedure mediche (Axia, 2015).

Negli ultimi anni si sono sempre più diffuse tecniche psicologiche relative alla cosiddetta “terza ondata” delle terapie cognitivo-comportamentali. Tra queste, una delle più approfondite risulta essere la *mindfulness*, una pratica che ha come obiettivo quello di sviluppare una consapevolezza intenzionale e non giudicante, focalizzata sul momento presente. Attraverso tale pratica si impara ad osservare i propri pensieri, le proprie emozioni e sensazioni corporee così come si manifestano, in modo da migliorare la regolazione emotiva e ridurre le risposte automatiche di fronte ad eventi stressanti. Nell'ambito delle malattie pediatriche oncologiche gli interventi di *mindfulness* vengono spesso realizzati in forma ludica e interattiva, attraverso esercizi brevi di respirazione consapevole, *body scan* guidati con un linguaggio semplice e attività sensoriali che favoriscono l'attenzione al momento presente (Murphy et al., 2022). Le attività descritte possono aiutare i bambini a ritrovare un senso di calma e presenza, migliorando la fatigue correlata al cancro e la gestione delle emozioni intense, come paura, ansia, tristezza e rabbia legate all'esperienza di malattia (Murphy et al., 2022). Nel realizzare questo tipo di interventi viene sottolineata l'importanza di assumere un atteggiamento “*trauma sensitive*”, tenendo conto del fatto che non tutti i pazienti vivono le tecniche di *mindfulness* allo stesso modo e che per alcuni concentrarsi sul proprio corpo o sul respiro può far emergere ricordi o sensazioni difficili da affrontare. Di conseguenza, è importante che le pratiche vengano svolte con flessibilità e che offrano sempre delle alternative come, ad esempio, quella di far tenere gli occhi aperti, avendo sempre a mente che l'obiettivo principale è quello di far sviluppare al paziente maggiore consapevolezza e maggiori capacità di affrontare eventi stressanti (Murphy et al., 2022). Sebbene i diversi interventi passati in rassegna portino con sé numerosi benefici e contribuiscano in maniera significativa ad aumentare la qualità della vita dei pazienti oncologici pediatrici, risulta importante sottolineare come in alcuni casi sono strettamente necessari dei veri e propri interventi di psicoterapia, soprattutto con quei pazienti che presentano una pregressa condizione di psicopatologia o che hanno sviluppato una condizione simile in seguito alla diagnosi di cancro (Axia, 2015).

Per quanto riguarda gli interventi psicologici realizzati per i genitori – un'area molto importante ma al contempo spesso trascurata – tra i più diffusi vi sono quelli di supporto psicoeducativo e *counselling* psicologico che hanno come obiettivo quello di fornire informazioni chiare sulle terapie a cui sarà sottoposto il figlio, sui possibili effetti collaterali e, più in generale, sulla gestione della quotidianità durante il percorso di cura oncologica. Come è già stato descritto in precedenza, la diagnosi di cancro in età pediatrica rappresenta un evento stressante per i genitori, al quale molto spesso risulta difficile adattarsi; in questo senso gli interventi psicoeducativi assumono un ruolo cruciale nel favorire un migliore adattamento alla malattia, per cui possono fornire strumenti pratici e psicologici per affrontare la complessità delle cure e per consentire ai genitori di acquisire una maggiore consapevolezza e padronanza rispetto al percorso terapeutico (Axia, 2015). Questi programmi solitamente sono condotti da psicologi ospedalieri o da

un'équipe multidisciplinare che può includere medici, infermieri, educatori e assistenti sociali, al fine di offrire un supporto integrato e coerente. Le evidenze scientifiche indicano che la partecipazione agli interventi psicoeducativi è associata a una significativa riduzione del *caregiver burden*, nonché a una diminuzione del senso di impotenza sperimentato dai genitori. Negli ultimi anni, grazie all'evolversi delle tecnologie digitali, si è visto come questi interventi possono essere erogati anche in modalità differenti da quelle tradizionali. Tali tecnologie prevedono l'utilizzo di applicazioni mobili, piattaforme online e strumenti di telepsicologia, in grado di facilitare l'accesso ai servizi di supporto psicologico e di offrire un sostegno continuo anche a distanza, garantendo in questo modo una maggiore partecipazione e aderenza ai programmi (Ozdemir Koyu & Kilicarslan, 2025). Nel complesso, il supporto psicologico ai genitori rappresenta un elemento centrale della psico-oncologia pediatrica. Intervenire sui genitori significa, infatti, intervenire indirettamente sul benessere del bambino e sull'intero sistema familiare, favorendo una migliore adattabilità alle cure e una maggiore collaborazione con l'équipe sanitaria. Per questo motivo è dunque fondamentale che tali interventi vengano sistematicamente integrati nel percorso di cura tenendo sempre in considerazione le specifiche esigenze dei genitori, che possono variare in base alla fase di malattia che si sta attraversando e al livello di risorse personali e familiari disponibili. Rimanendo nel contesto del sistema familiare, durante il periodo di malattia del bambino oncologico appare particolarmente importante non trascurare i fratelli e le sorelle, coinvolgendoli all'interno di specifici programmi di intervento psicologico di cui è stata evidenziata l'efficacia soprattutto nella riduzione dei sintomi ansiosi e depressivi (Guan et al., 2021). Il lavoro con i fratelli dovrebbe avere come obiettivi quelli di condividere ciò che sta accadendo nella famiglia e al paziente, fornire informazioni appropriate alla loro età circa il decorso della malattia e mettere loro a disposizione un ambiente sicuro in cui possano esprimere liberamente pensieri ed emozioni. Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse tipologie di interventi psicologici con l'obiettivo di sostenere i fratelli dei pazienti oncologici pediatrici nel processo di adattamento alla malattia. Una prima tipologia di interventi si basa sulla psicoeducazione e sul supporto informativo, i quali vengono realizzati solitamente nelle prime settimane dopo la diagnosi e possono consentire al fratello di acquisire maggiori informazioni circa la malattia del paziente. Un'altra tipologia di intervento riguarda programmi strutturati di gruppo e campi terapeutici che danno la possibilità a tutti i fratelli di potersi confrontare con coetanei che vivono esperienze simili, in modo da favorire un senso di appartenenza e la normalizzazione delle emozioni. A tal proposito, è stato mostrato come esperienze quali campi estivi o residenziali possano essere efficaci nel migliorare l'autostima, la fiducia sociale e la comprensione della malattia nonché nel ridurre il senso di isolamento sociale nei fratelli (Guan et al., 2021). Tuttavia, ad oggi gli interventi sui fratelli non sono ancora molto attenzionati e studiati, motivo per cui vanno evidenziate alcune criticità come la mancanza di protocolli standardizzati, l'assenza di follow-up a lungo termine e un numero limitato di studi condotti in Italia per valutarne l'efficacia; tutto ciò sottolinea la necessità di condurre ulteriori studi al fine di sviluppare programmi di intervento più strutturati e basati sull'evidenza.

Per concludere la rassegna degli interventi psicologici in oncologia pediatrica è bene porre l'attenzione su un'area di cruciale rilevanza, ossia quella rivolta non direttamente al paziente, bensì al contesto di cura. Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi interventi per il personale sanitario con l'obiettivo di ridurre lo stress emotivo e prevenire il *burnout*. Quest'ultimo rappresenta ormai un fenomeno molto diffuso tra i professionisti della salute, caratterizzato da esaurimento fisico, emotivo e mentale a seguito di uno stato di stress cronico sperimentato sul luogo di lavoro. Per chi opera in contesti come quello dell'oncologia pediatrica l'esposizione allo stress risulta ancora più elevata poiché la natura spesso traumatica del lavoro comporta un contatto costante con malattie gravi e potenzialmente letali che colpiscono bambini e adolescenti. Per questo motivo, gli interventi psicologici realizzati per gli operatori sanitari risultano fondamentali, non solo per tutelarne la salute mentale e fisica, ma anche perché il loro benessere può avere un impatto significativo sulla qualità delle cure e sulla relazione con la famiglia. In tale ambito, negli ultimi anni è emerso un crescente interesse verso l'*art therapy* come possibile strumento di supporto per gli operatori. Questo approccio si è dimostrato capace di promuovere il benessere psicologico, favorendo la creazione di spazi riflessivi e di supporto all'interno dei contesti di cura. Nel contesto italiano, è stato realizzato un progetto di *team building* combinato con *art therapy* che ha evidenziato risultati promettenti. Infatti, la partecipazione a tale progetto ha diminuito il rischio di *burnout* e favorito una maggiore regolazione emotiva e del clima di gruppo (Guido et al., 2025). In prospettiva futura, è auspicabile implementare e ampliare questo tipo di interventi rivolti al personale sanitario, con l'obiettivo di favorire non solo il loro benessere psicologico, ma anche quello dei pazienti e delle loro famiglie, migliorando la qualità complessiva dell'assistenza erogata.

SURVIVORS E IMPLICAZIONI PSICOSOCIALI A LUNGO TERMINE

I recenti progressi nella diagnosi e nel trattamento del cancro hanno determinato un aumento sostanziale dei tassi di sopravvivenza nei pazienti pediatrici oncologici (Kim et al., 2018; Lee et al., 2023; Tan et al., 2025). Di conseguenza, un numero crescente di bambini e adolescenti entra a far parte della popolazione dei sopravvissuti al cancro ("*survivors*"), la quale include gli individui che sono ancora in vita in seguito ad una diagnosi oncologica e hanno superato la fase attiva della malattia e dei trattamenti (Kim et al., 2018). Sebbene questi dati evidenzino gli importanti traguardi ottenuti dalla medicina moderna, sopravvivere ad un cancro in età pediatrica può scaturire marcate conseguenze a lungo termine dal punto di vista psicologico e sociale (Kim et al., 2018; Lee et al., 2023). A tal proposito, gli effetti collaterali dei trattamenti oncologici possono manifestarsi anche a distanza di diversi anni dopo la fine della terapia, causando un impatto negativo sulla qualità della vita e sullo sviluppo neurobiologico dei bambini (Friend et al., 2018). Inoltre, affrontare una diagnosi di cancro e i relativi trattamenti invasivi durante una fase critica per la crescita, come l'infanzia e l'adolescenza, si configura come un'esperienza traumatica che può compromettere i processi di sviluppo affettivo e aumentare il rischio di manifestare sintomi psicologici nel tempo (Lee et al., 2023). Un ulteriore aspetto rilevante alla base delle conseguenze durature che la malattia può scaturire nei sopravvissuti riguarda le prolungate degenze ospedaliere, le restrizioni legate

alla fragilità fisica e l'interruzione della frequenza scolastica, che possono isolare i bambini dai loro coetanei e generare sentimenti di esclusione, con un impatto significativo sui processi di socializzazione (Tan et al., 2025).

Alla luce di ciò, negli ultimi anni vi è stato un crescente interesse in letteratura nell'andare ad indagare l'impatto dell'esperienza di malattia a livello psicologico nei pazienti pediatrici sopravvissuti al cancro (Lee et al., 2023). I risultati di diverse revisioni sistematiche e meta-analisi hanno mostrato che la popolazione dei sopravvissuti in età pediatrica presenta un rischio maggiore di manifestare sintomi depressivi, ansiosi, da stress post-traumatico e psicotici e condotte di abuso di sostanze rispetto alla popolazione generale e ai fratelli sani (Friend et al., 2018; Lee et al., 2023). Inoltre, in particolar modo negli adolescenti, è stata evidenziata la presenza di sintomi da somatizzazione anche dopo la completa remissione del cancro. Un elemento di ulteriore criticità riguarda l'aumento del rischio di ideazione suicidaria nei sopravvissuti al cancro pediatrico (Friend et al., 2018; Tan et al., 2025). Le evidenze presentate sottolineano come l'impatto psicologico del cancro possa estendersi oltre la fase attiva di malattia, determinando una compromissione significativa del benessere ed indicando quindi la necessità di fornire supporto ai sopravvissuti che potrebbero manifestare reazioni psicologiche più marcate (Tan et al., 2025). A tal riguardo, i principali fattori di rischio identificati in relazione ai sintomi psicologici nei sopravvissuti sono il genere femminile, un basso livello socioeconomico, l'assenza di un partner, un minor tempo trascorso dalla diagnosi, la presenza di sintomi ed effetti collaterali tardivi legati alla malattia e ai trattamenti e di disturbi psicologici preesistenti sia nel paziente che nella storia familiare, un funzionamento familiare disfunzionale caratterizzato da conflittualità, un minor supporto percepito dai genitori e l'utilizzo di strategie di coping di evitamento (Friend et al., 2018; Tan et al., 2025).

In questo contesto, un ulteriore fattore di vulnerabilità psicologica particolarmente indagato nei sopravvissuti alla malattia in età pediatrica riguarda la paura della recidiva del cancro (*"fear of cancer recurrence"*), mostrando associazioni con un aumento dei sintomi ansiosi, depressivi, da stress post-traumatico e somatici (Russell et al., 2024). Quest'ultima risulta essere una delle esperienze più diffuse in questa popolazione, manifestandosi nel 43-90% dei sopravvissuti (Russell et al., 2024). I bambini spesso riportano la paura di una recidiva in relazione a diverse situazioni che si sono trovati ad affrontare durante la malattia come il decesso di altri pazienti pediatrici nello stesso reparto, l'esperienza di ricoveri ospedalieri prolungati e l'esposizione a trattamenti invasivi, che alimentano vissuti di preoccupazione e incertezza e un atteggiamento passivo e chiuso nei confronti del futuro (Kim et al., 2018). Inoltre, in modo interessante, diversi studi in letteratura hanno mostrato come la paura della recidiva nei genitori risulti essere più elevata rispetto a quella dei pazienti e associata ad un aumento degli accessi ai servizi sanitari dei figli (Russell et al., 2024).

Nonostante la presenza delle vulnerabilità descritte, appare importante sottolineare come l'esperienza di malattia non comporti necessariamente esiti psicologici negativi. È stato dimostrato, infatti, che alcuni sopravvissuti al cancro in età pediatrica dispongono di adeguate capacità di adattamento alla malattia, arrivando a sviluppare una forma di

crescita post-traumatica a lungo termine (Kim et al., 2018). In questi casi, affrontare e superare le difficoltà sia durante la malattia che nel periodo di sopravvivenza può promuovere una maggiore maturità personale e un rafforzamento delle risorse psicologiche (Kim et al., 2018).

Per quanto riguarda le conseguenze a livello sociale, coloro che sopravvivono al cancro in età pediatrica possono sperimentare diverse difficoltà nella costruzione e nel mantenimento delle relazioni interpersonali, nei percorsi educativi e nell'occupazione professionale a lungo termine (Axia, 2015; Friend et al., 2018; Kim et al., 2018). Le interruzioni scolastiche dovute ai trattamenti prolungati, le assenze frequenti e la conseguente mancanza di esperienze sociali e comunitarie rendono complesso il reinserimento a scuola e l'adattamento accademico dei giovani, portando a difficoltà nel tenere il passo con gli studi e alla sperimentazione di vissuti di isolamento, esclusione e marginalità, in quanto nessuno dei coetanei condivide esperienze simili (Kim et al., 2018). In ambito scolastico, infatti, i sopravvissuti al cancro vengono spesso percepiti come meno integrati e più vulnerabili, risultando meno coinvolti nei contesti di gruppo e mostrando problematiche nell'instaurare relazioni con i propri compagni (Axia, 2015). Inoltre, vanno evidenziate le potenziali compromissioni cognitive conseguenti ai trattamenti oncologici, in particolar modo a livello delle funzioni esecutive, della memoria di lavoro e dell'attenzione, che possono ostacolare le capacità di apprendimento e il rendimento scolastico (Xiao et al., 2025). Le difficoltà a livello sociale sembrano estendersi anche alla vita adulta per cui diversi studi hanno mostrato che questa popolazione riporta un minore accesso a ruoli professionali altamente qualificati, percepisce un reddito inferiore ed è più incline alla disoccupazione (Axia, 2015; Kim et al., 2018). Le cause possono essere rintracciate sia nel rallentamento del percorso di formazione a causa dei trattamenti che nella ridefinizione delle priorità di vita a lungo termine in seguito all'esperienza di malattia (Axia, 2015). Inoltre, i cambiamenti visibili nell'immagine corporea, come cicatrici, aumento o diminuzione del peso e perdita di capelli, possono avere un impatto negativo sull'autostima e portare allo sviluppo di intensi sentimenti di vergogna (Friend et al., 2018; Kim et al., 2018). I sopravvissuti presentano spesso anche difficoltà a condividere la propria esperienza di malattia con gli altri per la paura di essere stigmatizzati o discriminati, ostacolando ulteriormente le interazioni sociali (Kim et al., 2018). Infine, risulta importante evidenziare i problemi familiari che possono emergere, per cui i bambini sopravvissuti spesso si sentono in colpa nei confronti dei propri cari, in quanto hanno la convinzione che le difficoltà economiche o le conflittualità intrafamiliari siano state causate dalla loro condizione di malattia (Kim et al., 2018). In aggiunta, possono manifestare sentimenti ambivalenti nei confronti dei fratelli, emergendo da una parte preoccupazioni legate all'attenzione esclusiva ricevuta durante il periodo di malattia, vissuta come potenzialmente sottratta ai fratelli sani, e dall'altra una percezione di distanza e inferiorità rispetto a questi ultimi (Kim et al., 2018).

In relazione a ciò, anche la famiglia dei sopravvissuti può andare incontro a conseguenze psicosociali negative, protraendosi in seguito alla fase attiva di malattia (Peikert et al., 2018). A questo proposito, è stato evidenziato un incremento dei sintomi da stress post-

traumatico nella fase di sopravvivenza sia nei genitori che nei fratelli (Peikert et al., 2018). In particolar modo questi ultimi si trovano ad assumere nuovi ruoli e responsabilità all'interno del sistema familiare, per cui spesso si prendono cura del paziente sia durante la fase di malattia che nella vita quotidiana dopo la guarigione. Questa condizione può scaturire reazioni di disagio emotivo e ostacolare il percorso scolastico dei fratelli (Peikert et al., 2018).

Considerando le implicazioni psicosociali a lungo termine che la malattia oncologica può avere sui bambini e adolescenti sopravvissuti e sui familiari, risulta fondamentale individuare ed implementare interventi finalizzati a favorire la riabilitazione psicofisica, il reinserimento sociale e scolastico e il benessere emotivo del nucleo familiare nel suo complesso (Peikert et al., 2018). Gli studi che sono stati condotti in letteratura hanno evidenziato l'efficacia di diversi interventi psicosociali nel diminuire i livelli di sintomi depressivi e da stress correlato alla malattia e nel promuovere un aumento della qualità di vita, delle capacità di affrontare le difficoltà e del sostegno sociale nei sopravvissuti al cancro in età pediatrica (Peikert et al., 2018). Nel particolare, tra gli approcci che si sono rivelati maggiormente efficaci emergono gli interventi psicoeducativi, che consistono nel fornire sia ai pazienti sopravvissuti che ai familiari informazioni aggiornate e personalizzate riguardo la condizione di malattia, offrire formazione sulle capacità di problem solving e le strategie di coping e promuovere il confronto tra coetanei, al fine di favorire il processo di adattamento alla malattia e contribuire a normalizzare l'esperienza vissuta. Questa tipologia di interventi può essere erogata in diverse modalità, tra cui individualmente, di gruppo e attraverso formati digitali come app, siti web e workshop online (Peikert et al., 2018). Un'ulteriore tipologia di approcci efficaci nel contesto dei sopravvissuti al cancro in età pediatrica risultano essere gli interventi di gruppo rivolti all'intero nucleo familiare, coinvolgendo sia i pazienti che genitori e fratelli. Tali interventi possono includere attività di tipo espressivo, motorio e relazionale, contribuendo al miglioramento delle competenze sociali, alla riduzione del disagio psicologico (in particolar modo ansia e stress post-traumatico) e al rafforzamento della coesione familiare (Peikert et al., 2018). Inoltre, i *camp* terapeutici e riabilitativi per giovani che hanno affrontato il cancro ("*oncology summer camp*", "*week-long camp*") risultano particolarmente utilizzati in questo ambito al fine di creare esperienze inclusive e ricreative in un contesto protetto, che possano favorire i processi di socializzazione. Infatti, diversi studi hanno evidenziato la loro efficacia nel favorire il sostegno sociale tra pari e promuovere autonomia, indipendenza, autostima e abilità sociali nei sopravvissuti (Peikert et al., 2018). All'interno dei diversi approcci di supporto descritti, la componente fondamentale e trasversale al fine di migliorare il benessere dei sopravvissuti e dei familiari risulta essere il rafforzamento delle reti di sostegno sociale, evidenziando l'importanza di un suo monitoraggio nel tempo per comprendere gli effetti degli interventi in questa popolazione (Peikert et al., 2018). Infine, appare particolarmente rilevante evidenziare gli sviluppi riguardo all'utilizzo di nuove tecnologie digitali nella presa in carico dei sopravvissuti al cancro in età pediatrica, in particolare per quanto riguarda la riabilitazione cognitiva (Xiao et al., 2025). A questo proposito, un recente studio ha evidenziato che l'utilizzo di tutor virtuali basati sull'intelligenza artificiale mostrava un'efficacia maggiore

nella riabilitazione della memoria di lavoro, della velocità di elaborazione e delle prestazioni matematiche rispetto a modalità di tutoraggio tradizionali (Xiao et al., 2025). Questi strumenti, attraverso l'uso di dinamiche di gioco e di una modalità non giudicante, sembrano aumentare il coinvolgimento e la motivazione e diminuire lo stigma percepito dei giovani, offrendo un'alternativa accessibile e personalizzata ai metodi tradizionali di riabilitazione (Xiao et al., 2025).

FASE DI MALATTIA AVANZATA E FINE VITA

La fase avanzata di malattia e il periodo di fine vita, in cui il cancro risulta essere incurabile e progredire in modo irreversibile, rappresenta uno dei momenti più critici da affrontare per il paziente e la famiglia dal punto di vista psicologico (Axia, 2015; Tan et al., 2024). In questa fase, i bambini possono presentare livelli elevati di disagio emotivo, amplificati dai sintomi fisici derivanti dalla progressione della malattia e dalle cure intensive, tra cui dolore persistente, affaticamento e dispnea, andando in questo modo a compromettere significativamente la qualità di vita (Eche et al., 2020; Tan et al., 2024).

Gli studi condotti in letteratura hanno evidenziato che i sintomi psicologici più frequentemente presentati dai pazienti oncologici pediatrici in fase avanzata di malattia sono irritabilità, ansia, tristezza e disturbi del sonno (Cai et al., 2023; Eche et al., 2020; Tan et al., 2024). Un aspetto particolarmente rilevante, evidenziato da recenti ricerche, è la paura della morte, che può emergere in reazione a diversi aspetti del periodo di fine vita, come il progressivo deterioramento fisico, la perdita di autonomia e la separazione dai propri cari (Eche et al., 2020; Tan et al., 2024). A tal proposito, risulta importante sottolineare come la comprensione ed elaborazione del concetto di morte possa variare notevolmente in base all'età e allo sviluppo cognitivo e affettivo del bambino (Axia, 2015). Fino all'età prescolare la morte viene concepita come temporanea o reversibile e può essere rappresentata attraverso metafore simboliche. Procedendo con lo sviluppo, tra i 7 e gli 11 anni, i bambini iniziano a riconoscere l'irreversibilità della morte e la sua connessione con processi biologici. Con l'ingresso nella preadolescenza e adolescenza, si sviluppa una comprensione matura e astratta, integrando le dimensioni di universalità, causalità e inevitabilità della morte (Axia, 2015). Di conseguenza, la paura per la morte imminente può esprimersi in differenti modalità a seconda della capacità di elaborazione del paziente, per cui nei bambini più piccoli potrebbe emergere il desiderio di mantenere un contatto fisico con i genitori per sentirsi al sicuro, mentre negli adolescenti un vissuto di rabbia, ingiustizia e preoccupazione per come i propri cari si adatteranno e reagiranno alla propria perdita (Tan et al., 2024). Collegata a ciò, un'ulteriore reazione frequente nei pazienti oncologici pediatrici in fase avanzata di malattia è la paura della solitudine, a causa dei frequenti e lunghi ricoveri ospedalieri, l'interruzione della routine scolastica e le limitazioni sociali legate alla vulnerabilità per la malattia (Tan et al., 2024). Anche in presenza di sostegno da parte della famiglia, spesso i bambini percepiscono un senso di solitudine interiore, legato alla difficoltà nel condividere pensieri, paure o emozioni riguardanti un tema difficilmente tollerabile come quello della morte (Tan et al., 2024). Inoltre, nel periodo di fine vita è stata osservata nei pazienti una forma di disagio esistenziale riguardo al timore di essere dimenticati dagli altri e di non lasciare nessuna

traccia della propria esistenza (Cai et al., 2023). Questa reazione deriva dalla percezione di non aver avuto il tempo per compiere qualcosa che possa sopravvivere alla propria perdita, per cui a differenza degli adulti, i bambini non dispongono di esperienze, conoscenze e memorie da poter trasmettere ai propri cari (Cai et al., 2023). Per assolvere a questo disagio, i pazienti pediatrici possono cercare di creare diverse forme di eredità e ricordi da lasciare agli altri nel fine vita, attraverso gesti concreti come scrivere lettere, scattare foto o registrare video e distribuire oggetti significativi personali (Cai et al., 2023). In questo contesto, un altro vissuto frequentemente riscontrato nei pazienti è il timore di rappresentare un peso per i propri cari ("*burden to others*") (Cai et al., 2023; Tan et al., 2024). Ciò può scaturire intensi sensi di colpa e preoccupazioni legate al rischio di compromettere l'equilibrio familiare e di provocare sofferenza agli altri a causa della condizione di malattia, per cui è stato evidenziato come i pazienti spesso desiderino aiutare i genitori ad affrontare la perdita dopo la propria morte (Cai et al., 2023). Considerando le reazioni psicologiche caratterizzanti la fase avanzata di malattia, diversi studi hanno mostrato che il fattore di protezione più rilevante per il benessere dei pazienti risulta essere il supporto sociale percepito di diverse figure significative, tra cui la famiglia, gli amici, i compagni di classe e gli insegnanti (Snaman et al., 2020; Tan et al., 2024). Inoltre, appare importante evidenziare come l'instaurarsi di una relazione di fiducia con gli operatori sanitari e di rapporti stretti con gli altri pazienti pediatrici possa consentire ai bambini di affrontare e gestire i vissuti legati all'esperienza di malattia in modo più adattivo, favorendo una rassicurazione emotiva fondamentale nei momenti di vulnerabilità psicologica (Snaman et al., 2020).

La fase avanzata di malattia può avere un impatto psicologico destabilizzante sull'intero nucleo familiare, coinvolgendo genitori, fratelli e le altre figure di riferimento del paziente (Tan et al., 2024). In questa fase, caratterizzata dal deterioramento delle condizioni fisiche e dalla perdita di autonomia e di controllo, i familiari sono chiamati ad intensificare il loro ruolo di *caregiver* informali. In particolar modo i genitori si trovano a fronteggiare un compito assistenziale complesso, percepito come "totalizzante" e "privo di tregua", soprattutto quando il paziente diventa più dipendente e necessita di una supervisione costante (Tan et al., 2024). L'assunzione di tale ruolo, se da un lato consente di rispondere ai bisogni di protezione e vicinanza del paziente, dall'altro può generare intensi sentimenti di impotenza e di colpa in reazione alla sofferenza del figlio e alla percezione di non poter alleviare il suo dolore. Nonostante ciò, i genitori tendono a mettere in secondo piano i propri bisogni, dando la priorità al benessere del paziente anche a costo di sacrifici personali e familiari (Tan et al., 2024). Questa condizione può generare un intenso onere sia a livello pratico, determinato dalle richieste assistenziali del paziente e dalla complessità delle decisioni cliniche da prendere, che a livello emotivo, legato alle preoccupazioni e alla possibile perdita del figlio, che può portare allo sviluppo di elevati livelli di ansia, depressione e distress psicologico, i quali tendono ad aumentare con l'avvicinarsi della morte imminente (Tan et al., 2024). Un ulteriore aspetto rilevante riguarda il reciproco desiderio di protezione tra il bambino e i genitori durante il periodo di fine vita. I pazienti tendono spesso a minimizzare la propria sofferenza per non far preoccupare i familiari, mentre i genitori a loro volta possono assumere un atteggiamento protettivo,

nascondendo informazioni riguardo la condizione di malattia ai figli per evitare di scaturire in loro reazioni emotive intense. Questo processo di protezione reciproca (“*double protection in childhood cancer*”) può incrementare la distanza emotiva e scaturire dinamiche conflittuali tra figli e genitori, esponendo entrambi a ulteriori fonti di disagio psicologico (Tan et al., 2024). In relazione a ciò, risulta importante evidenziare l’influenza reciproca riscontrata all’interno delle famiglie nell’affrontare la fase avanzata di malattia, per cui diversi studi hanno mostrato che all’aumentare dei sintomi fisici e della sofferenza dei figli, aumentano anche i livelli di depressione e di distress psicologico dei genitori (Snaman et al., 2020).

A seguito del decesso del figlio, i genitori si confrontano con uno degli eventi più traumatici e destabilizzanti dell’esistenza umana, che può generare reazioni intense e durature a livello psicologico, fisico, esistenziale e relazionale (Polita et al., 2020). Nei casi di diagnosi terminale, il processo del lutto può iniziare ancor prima della perdita effettiva del paziente, sperimentando sintomi da lutto pre-perdita (“*pre-loss grief*”), caratterizzati da vissuti di sofferenza psicologica legati al progressivo deterioramento della malattia, alla perdita delle funzioni vitali e della comunicazione con il proprio caro (Lombardo et al., 2024; Snaman et al., 2020). Gli studi condotti in letteratura hanno mostrato che la morte di un figlio a causa di un cancro può scaturire nei genitori sintomi ansiosi, depressivi, da stress post-traumatico e l’insorgenza di un disturbo da lutto prolungato (Polita et al., 2020; Snaman et al., 2020). La gravità di tali esiti psicologici risulta essere influenzata da diversi fattori, tra cui la qualità percepita delle cure ricevute dal figlio, le difficoltà economiche, la durata e l’intensità dei trattamenti oncologici e la storia familiare in termini di perdite precedenti. In questo contesto, la possibilità di disporre di un periodo di preparazione alla morte può rappresentare un fattore protettivo rilevante, in quanto consente di favorire il processo di elaborazione della perdita (Lombardo et al., 2024). Anche i fratelli del bambino deceduto possono manifestare reazioni emotive intense al lutto, come sintomi ansiosi e depressivi, disturbi del sonno, difficoltà scolastiche, ritiro sociale e sensi di colpa (Axia, 2015). In alcuni casi, i fratelli sviluppano il desiderio implicito di “sostituire” il bambino scomparso per diminuire il dolore familiare, un processo che può compromettere la propria identità e il benessere psicologico, se non adeguatamente riconosciuto e supportato (Axia, 2015).

Un aspetto essenziale nella fase avanzata e terminale della malattia è rappresentato dalle cure palliative pediatriche, che si focalizzano sulla qualità della vita del bambino e della sua famiglia, attraverso una forma di assistenza olistica (Snaman et al., 2020). In quest’ambito, il sostegno psicologico ricopre un ruolo fondamentale, favorendo un maggiore benessere a livello emotivo, relazionale e spirituale, sia per il paziente che per i familiari. A tal proposito, gli interventi psicologici per i pazienti oncologici pediatrici in questa fase hanno l’obiettivo di contenere la sofferenza emotiva e di mantenere la capacità di trovare un significato alla propria esperienza. Tra gli approcci di intervento psicologico da poter utilizzare, la terapia della dignità (“*Dignity Therapy*”) si è mostrata efficace nel sostenere il bisogno dei pazienti di essere ricordati, riconosciuti e accompagnati nella ricerca di un significato personale per la fine della vita, contribuendo così a una morte meno traumatica (Cai et al., 2023). Per quanto riguarda i genitori, è fondamentale un

supporto psicologico nel tempo, che inizi già nelle fasi precoci delle cure palliative e perduri anche dopo il decesso (Axia, 2015). Il supporto può includere *counselling* individuale, gruppi di auto-aiuto e, nei casi più complessi, interventi psicologici strutturati. In particolare, la terapia del lutto complicato ("*Complicated Grief Therapy*") si è dimostrata efficace nel diminuire i sintomi da lutto prolungato in reazione alla perdita di un proprio caro, integrando tecniche cognitive, interpersonali e motivazionali per facilitare l'elaborazione del lutto e la riorganizzazione del futuro (Giraldi et al., 2024). Inoltre, risulta importante sottolineare che mantenere i contatti con l'équipe curante dopo la morte del bambino, così come la possibilità di incontri di follow-up, può ridurre il vissuto di abbandono e favorire un'elaborazione fisiologica del lutto nei genitori (Polita et al., 2020). Anche i fratelli necessitano di un supporto psicologico che tenga conto della loro età, della comprensione della malattia e delle dinamiche familiari. Interventi psicoeducativi, gruppi di sostegno e percorsi di *counselling* possono facilitare la condivisione dei vissuti, prevenendo l'isolamento e favorendo un'accettazione dell'esperienza di perdita (Axia, 2015; Snaman et al., 2020). Infine, un'attenzione particolare deve essere riservata agli operatori sanitari che operano nel contesto del periodo di fine vita e delle cure palliative, i quali si confrontano quotidianamente con la sofferenza e il decesso di pazienti oncologici pediatrici. In questi casi, risulta essere fondamentale promuovere spazi di condivisione e supervisione delle preoccupazioni e dei vissuti degli operatori, come ad esempio attraverso l'utilizzo di approcci terapeutici di gruppo Balint, che favoriscano la rielaborazione dei vissuti e la consapevolezza delle reazioni emotive (Axia, 2015).

Bibliografia

1. Alya FP, Hendrawati S, Mediani HS: Factors associated with psychological well-being among children under 18 years old with cancer: a scoping review. *Psychol Res Behav Manag.* 2025;18:39-53.
2. Kübler-Ross E: On death and dying. Routledge. 1973.
3. Axia V: Elementi di psico-oncologia pediatrica. Carocci, Roma. 2015.
4. Al-Saadi LS, Chan MF, Al-Azri M: Prevalence of anxiety, depression, and post-traumatic stress disorder among children and adolescents with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol Nurs.* 2022;39(2):114-131.
5. Oberoi S, Huang B, Rabbani R: Prevalence and factors associated with cancer-related fatigue among children and adolescents undergoing cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2024;13(23):e70502.
6. Vani MF, Lucibello KM, Trinh L: Body image among adolescents and young adults diagnosed with cancer: a scoping review. *Psychooncology.* 2021;30(8):1278-1293.
7. Neugebauer C, Mastergeorge AM: The family stress model in the context of pediatric cancer: a systematic review. *J Child Fam Stud.* 2021;30(5):1099-1122.
8. Dursun-Yildirim SI, Üzar-Özçetin YS: Association of rumination and metacognition with posttraumatic growth in parents of children with cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2024;40(1):151552.
9. Tan WL, Sambhi SK, Shorey S: Experiences of paediatric terminal oncology patients and their parents in palliative care: a qualitative systematic review. *J Pediatr Nurs.* 2024;78:e187-e198.
10. Batchelor R, Hotton M, Harris E: “We are here too”: experiences and perceived support needs of adolescent siblings of paediatric oncology inpatients. *Br J Health Psychol.* 2025;30(1):e12785.
11. Sisk BA, Mack JW, Ashworth R: Communication in pediatric oncology: state of the field and research agenda. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(1):e26727.
12. Blazin LJ, Cecchini C, Habashy C: Communicating effectively in pediatric cancer care: translating evidence into practice. *Children (Basel).* 2018;5(3):40.
13. Høeg BL, Sevallano PB, Enesco I: Child-centered communication interventions in pediatric oncology: a scoping review and proposed new communication model. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;e30533.
14. Christianson C, Mehler S, Reeves C: “We’re going to get through this together”: patient, parent, and oncologist recommendations for providing emotional support in advanced childhood cancer. *J Psychosoc Oncol.* 2025;1-18.
15. Nilsson S, Wiljén A, Bergquist J: Evaluating pictorial support in person-centred care for children (PicPecc): a protocol for a crossover design study. *BMJ Open.* 2021;11(5):e042726.
16. Peters K, Kayali F, Reithofer A: Serious game scores as health condition indicator for cancer patients. *Stud Health Technol Inform.* 2015;210:892-896.
17. Luciani F, Veneziani G, Giraldi E: To be aware or not to be aware of the prognosis in the terminal stage of cancer? A systematic review of the associations between prognostic awareness with anxiety, depression, and quality of life according to cancer

- stage. *Clin Psychol Rev.* 2025;116:102544.
18. Snaman J, McCarthy S, Wiener L: Pediatric palliative care in oncology. *J Clin Oncol.* 2020;38(9):954-962.
19. Martín-Villena MC, González-Díaz A, Gómez-Urquiza JL: Effects of play therapy in children with cancer: a systematic review and metaanalysis. *Heliyon.* 2025;11(13).
20. Lai B, Chaviano K, Richman JS: Extended reality gaming for exercise and mindfulness throughout pediatric cancer rehabilitation: protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc.* 2024;13(1):e64879.
21. Barrêto DMDS, Silva CDDS, Oliveira MFAD: Virtual reality and play therapy in the management of pain and anxiety in children and adolescents undergoing cancer treatment: quasi-experimental study. *BrJP.* 2025;8:e20250027.
22. Zucchetti G, Ciappina S, Marconi E: Perspectives and innovation in pediatric psycho-oncology: research, advanced therapies, technologies and new frontiers. *Ann Res Oncol.* 2024;4:204.
23. Zhou S, Li H, Yang Y: Effects of art therapy on psychological outcomes among children and adolescents with cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther.* 2025;25:149.
24. Redondo-Tébar A, Rodriguez-Solana A, Gracia-Marco L: Physical activity, fitness, and health-related quality of life in children and adolescent cancer survivors: a cross-sectional study (iBoneFIT project). *Cancers.* 2025;17(6):1030.
25. Razmi S, Karajizadeh M, Zarei Fard S: The effect of distraction on pain management in children aged 5 to 12 years old with acute leukemia undergoing bone marrow aspiration. *Health Sci Rep.* 2025;8(4):e70634.
26. Murphy S, Donma AJ, Kohut SA: Mindfulness practices for children and adolescents receiving cancer therapies. *J Pediatr Hematol Oncol Nurs.* 2022;39(1):40-48.
27. Ozdemir Koyu H, Kilicarslan E: Effect of technology-based psychological empowerment interventions on psychological well-being of parents of pediatric cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychooncology.* 2025;34(2):e70097.
28. Guan T, Chapman MV, Qan'ir Y: Psychosocial interventions for siblings of children with cancer: a mixed methods systematic review. *Psychooncology.* 2021;30(6):818-831.
29. Guido A, Peruzzi L, Tibuzzi M: Burnout in pediatric oncology: team building and clay therapy as a strategy to improve emotional climate and group dynamics in a nursing staff. *Cancers (Basel).* 2025;17(7):1099.
30. Kim Y, Lee KS, Koh KN: Difficulties faced by long-term childhood cancer survivors: a qualitative study. *Eur J Oncol Nurs.* 2018;36:129-134.
31. Lee ARYB, Low CE, Yau CE: Lifetime burden of psychological symptoms, disorders, and suicide due to cancer in childhood, adolescent, and young adult years: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2023;177(8):790-799.
32. Tan JY, Ge G, Low CE: Suicide and suicidal ideation among survivors of childhood cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.*

- 2025;8(2):e2457544.
33. Friend AJ, Feltbower RG, Hughes EJ: Mental health of long-term survivors of childhood and young adult cancer: a systematic review. *Int J Cancer*. 2018;143(6):1279-1286.
 34. Russell KB, Roberts A, Wright H: Fear of cancer recurrence experienced by pediatric survivors of childhood cancer: a scoping review. *Support Care Cancer*. 2024;32(9):588.
 35. Xiao B, Sun H, Lin S: Virtual classrooms, real resilience: how AI tutors enhance cognitive rehabilitation in pediatric cancer survivors. *Dis Rehabil Assist Techn*. 2025.
 36. Peikert ML, Inhestern L, Bergelt C: Psychosocial interventions for rehabilitation and reintegration into daily life of pediatric cancer survivors and their families: a systematic review. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196151.
 37. Eche IJ, Eche IM, Aronowitz T: An integrative review of factors associated with symptom burden at the end of life in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2020;37(4):284–295.
 38. Cai S, Guo Q, Lin J: The dignity of terminally ill children in pediatric palliative care: perspectives of parents and healthcare providers. *BMC Palliat Care*. 2023;22(1):86.
 39. Polita NB, de Montigny F, Neris RR: The experiences of bereaved parents after the loss of a child to cancer: a qualitative metasynthesis. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2020;37:444.
 40. Lombardo L, Veneziani G, Giraldi E: How attachment style, mentalization and preparedness for death are associated with pre-loss grief symptoms' severity: a network analysis study in caregivers of terminally ill cancer patients. *Death Stud*. 2024;48(6):537-549.
 41. Giraldi E, Lombardo L, Penco I: La terapia del lutto complicato: basi teoriche, struttura ed evidenze empiriche a supporto dell'efficacia dell'intervento. *Riv It Cure Palliative*. 2024;26(4):217-223.

