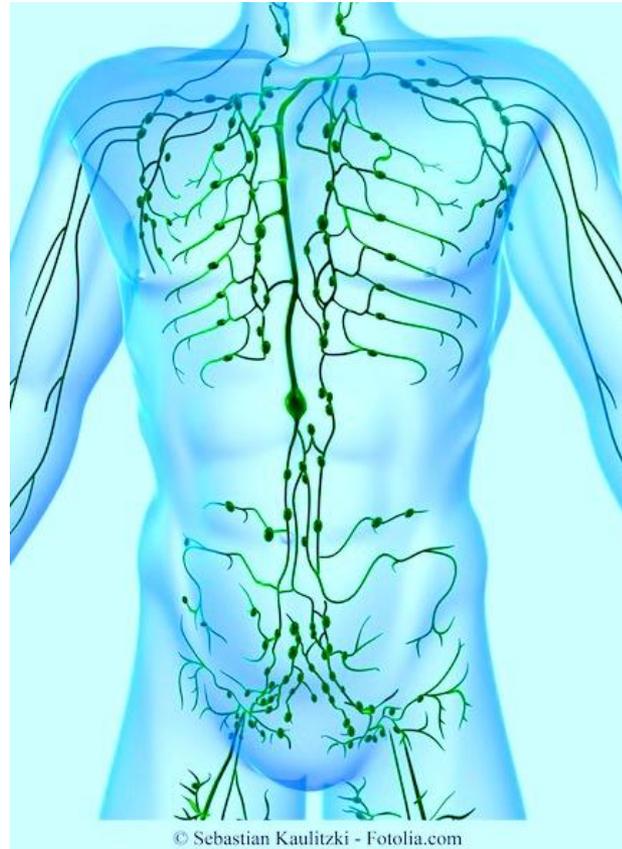
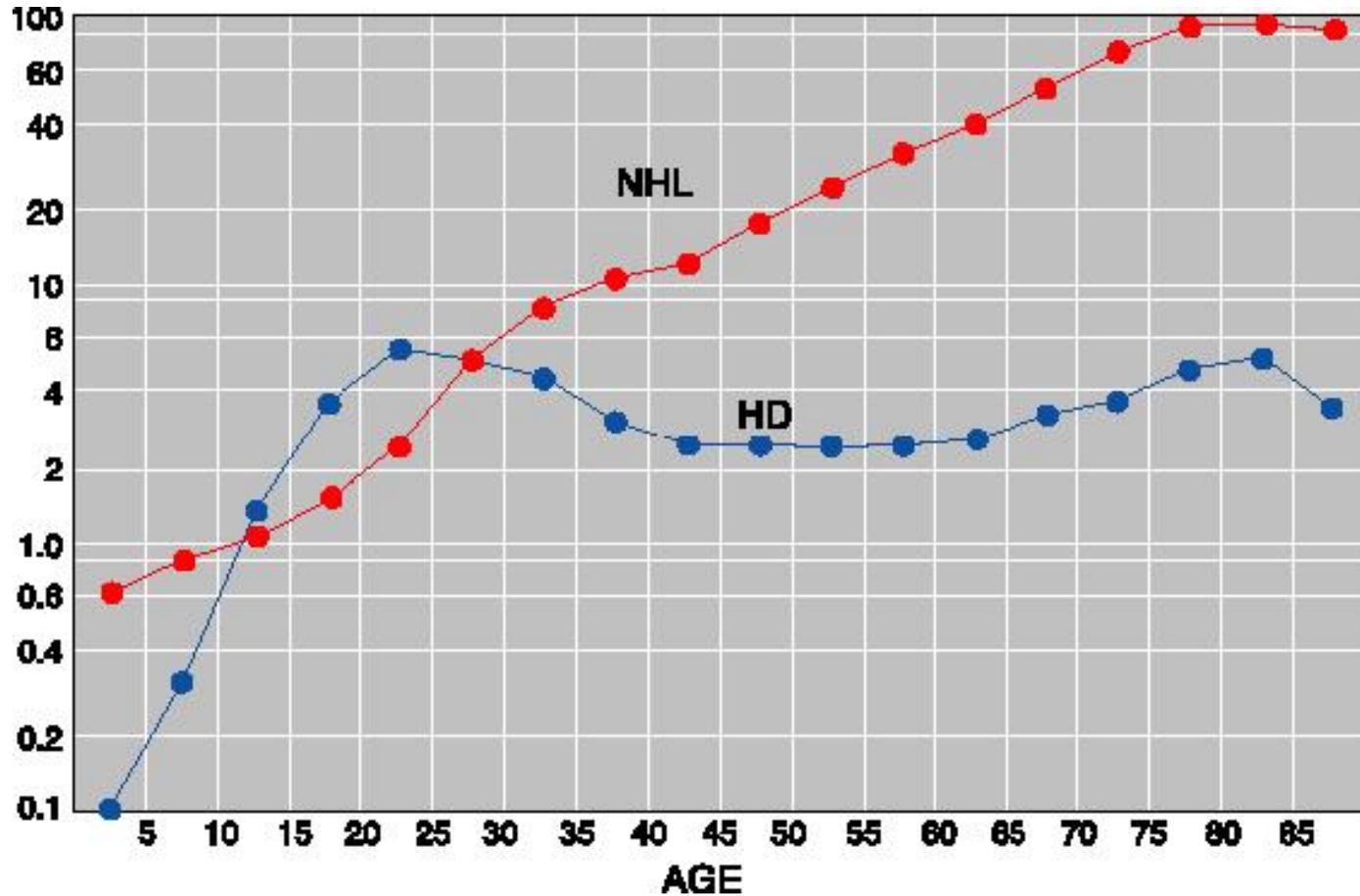


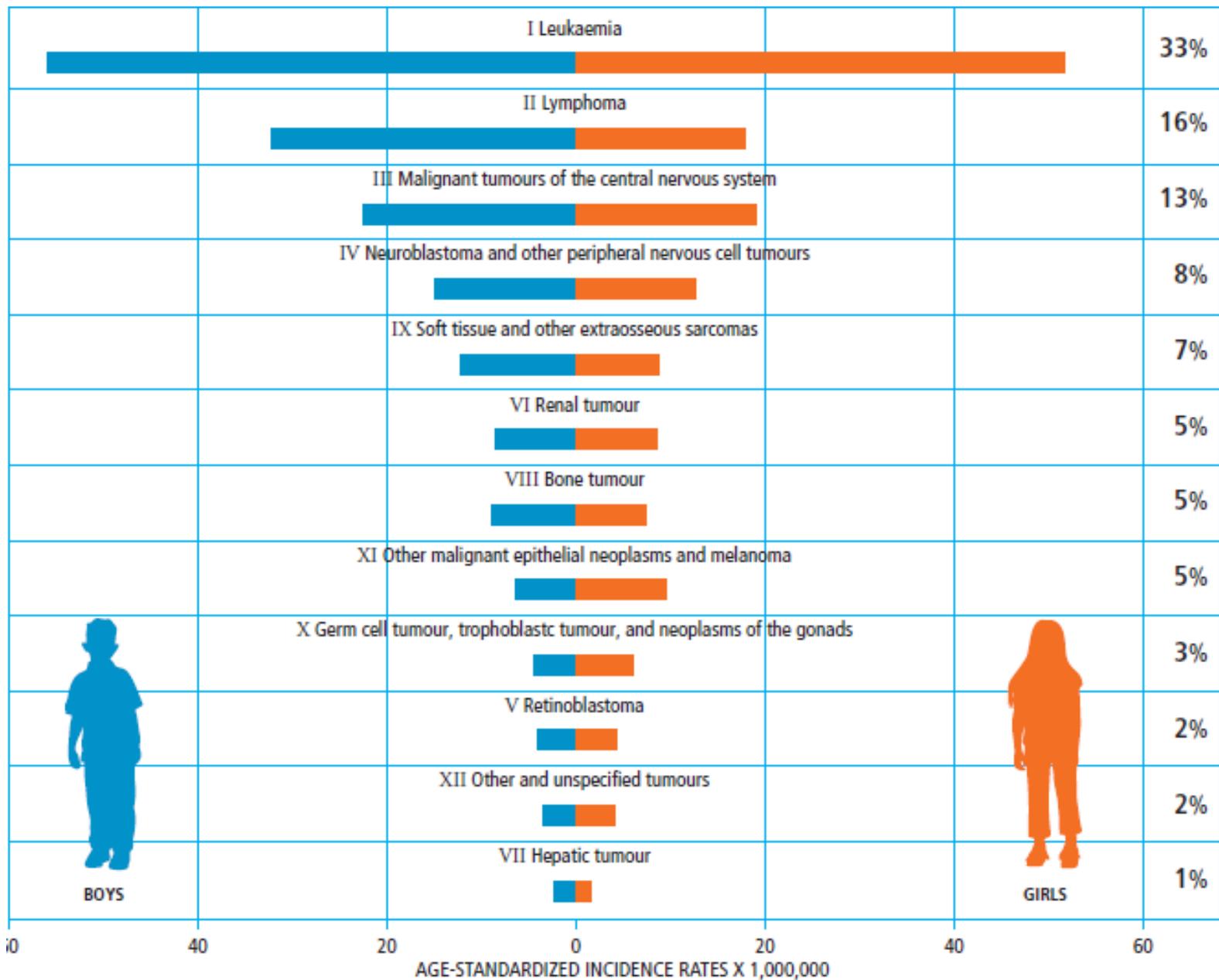
I linfomi in età pediatrica



Chiara Messina



Incidence of lymphoma as a function of age per 100,000 population. Data are from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) for 1990-1994.



	NORDCAN ¹¹		SEER ¹⁰		AIRTUM	
	boys	girls	boys	girls	boys	girls
Leukaemia	54.	48.	55.3	46.6	56.1	51.6
Lymphoma, all	19.	11.	19.3	11.3	32.4	17.8
Hodgkin lymphoma	5.	4.	6.8	4.5	11.2	9.9
Non-Hodgkin lymphoma, Burkitt included	14.	7.	11.2	5.5	16.3	5.8
Other and unspecified lymphomas	-	-	1.3	1.2	4.9	2.1
All tumours of the CNS	42.	39.	42.0	39.0	30.6	27.2
Malignant tumours of the CNS	-	-	33.1	30.2	22.7	18.9
All malignant tumours and non-malignant of the CNS	169.	150.	178.7	159.1	190.8	162.8

Tabella 2. Tassi di incidenza standardizzati per età (per 1.000.000) nel periodo 2003-2008, per tutte le neoplasie e i tre gruppi più frequenti, nel pool AIRTUM, nei Paesi nordici e negli Stati Uniti nei bambini di 0-14 anni d'età.

Table 2. Age-standardized rates (per 1,000,000) in 2003-2008, for all tumour types and the three most frequent types, in the AIRTUM pool, the Nordic Countries, and the USA in children aged 0-14 years.

LINFOMI NON HODGKIN

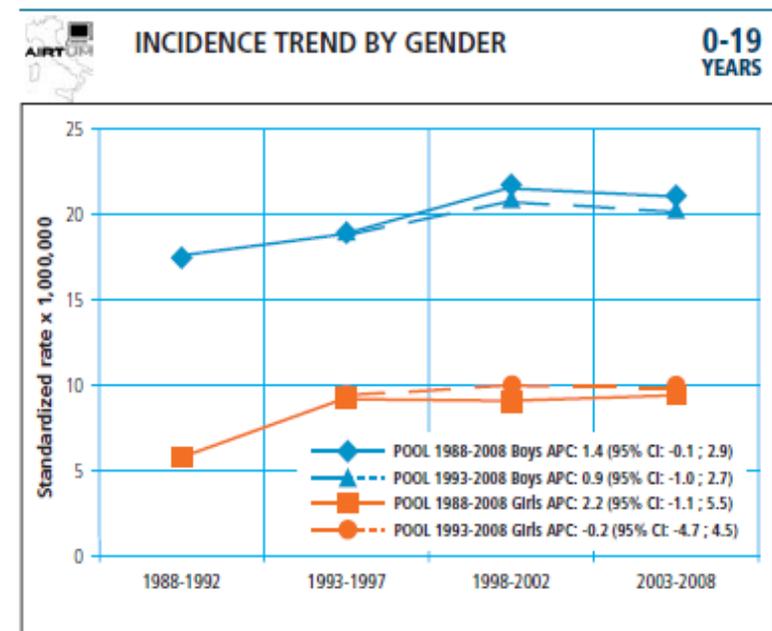
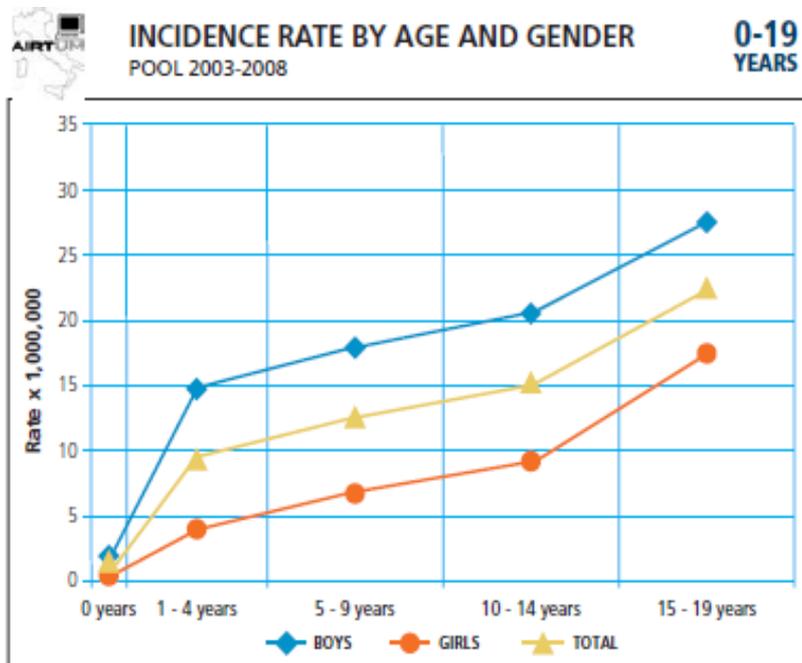
Gruppo eterogeneo di neoplasie che originano dalla degenerazione maligna di cellule appartenenti a linee diverse del sistema immunitario.

Epidemiologia:

- **7/8 nuovi casi/anno/1.000.000 di soggetti di età < 15 anni (ed in Italia circa 100 nuovi casi/anno < 18 anni)**
- **picco d'incidenza: 7 – 11 anni**
- **M/F = 3:1**
- **eziologia sconosciuta**

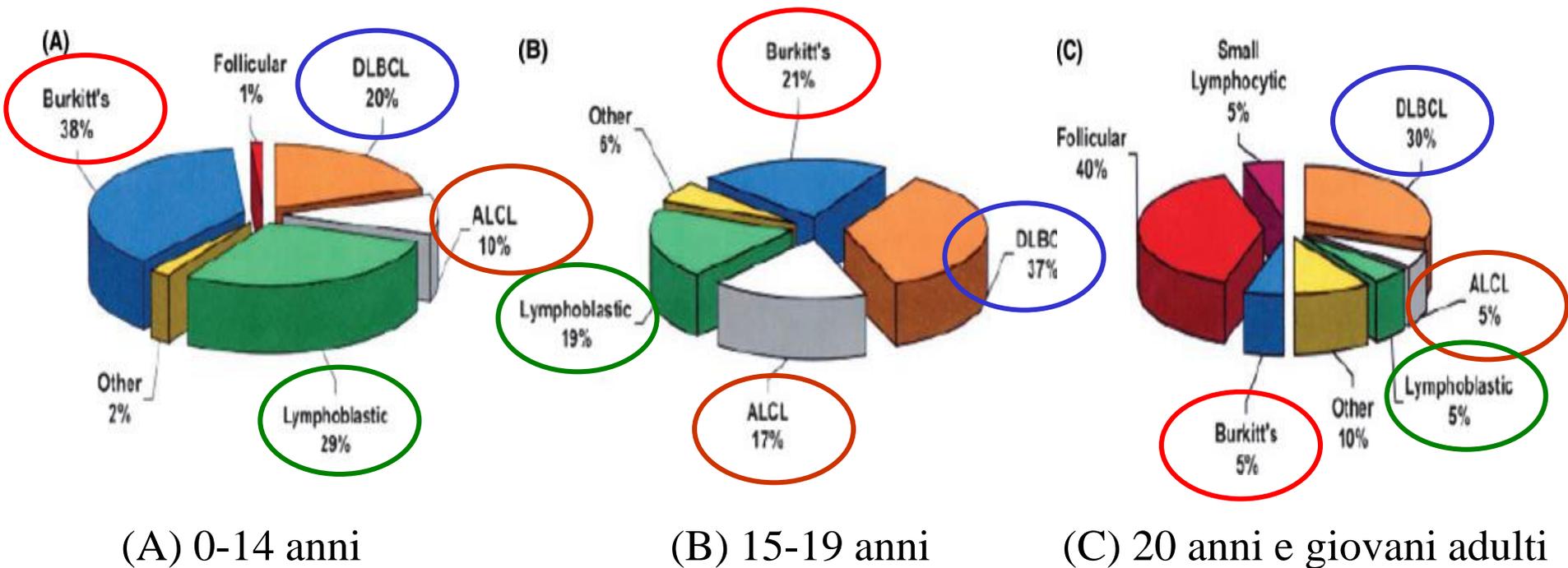
Registro italiano AIRTUM 2003-2008 (31 registri)

Il tasso di Incidenza dei linfomi non Hodgkin tra 0-19 anni è di 13,8 casi per milione (IC95% 12,4-15,4).



Fonte: AIRTUM 2012 • Epidemiol Prev 2013; 37(1) Suppl 1

Incidenza dei sottotipi di LNH nei differenti gruppi di età



LINFOMI NON HODGKIN

Interessamento mediastinico

Tosse, febbre, dispnea ingravescente, versamento pleurico, sindrome della vena cava superiore.

Interessamento addominale

Dolori addominali, vomito, massa addominale, quadro di addome acuto.

Interessamento linfonodale

Linfoadenopatia laterocervicale, più raramente ascellare o inguinale.

MALATTIA DI HODGKIN

Processo neoplastico di verosimile origine linfoide o monocito-macrofagica contrassegnato da un tipico marker citologico: la cellula di Reed-Sternberg.

Epidemiologia

- 4 - 6 nuovi casi/anno/1.000.000 di soggetti di età < 15 anni (in Italia circa 70 nuovi caso anno < 18 anni)
- picco d'incidenza: seconda decade
- M/F = 2.3:1
- eziologia sconosciuta

Principali dati clinici

Linfoadenomegalia laterocervicale 70-80% e/o sopraclaveare, ascellari 25%

Segni sistemici: febbre, sudorazione notturna, calo ponderale.

MALATTIA DI HODGKIN

Diagnosi: Istologica

Anatomia patologica: Predominanza linfocitaria (9-23%)
Sclerosi nodulare (33-59%)
Cellularità mista (21-38%)
Deplezione linfocitaria (1-10%)

Stadiazione: classificazione secondo Ann Arbor (I-IV) e sottoclassi A o B in relazione alla presenza o assenza dei segni sistemici

Fattori prognostici sfavorevoli Presenza di sintomi sistemici alla diagnosi
Impegno mediastinico importante
Sesso maschile
Età > 7 anni

Clinica

NHL

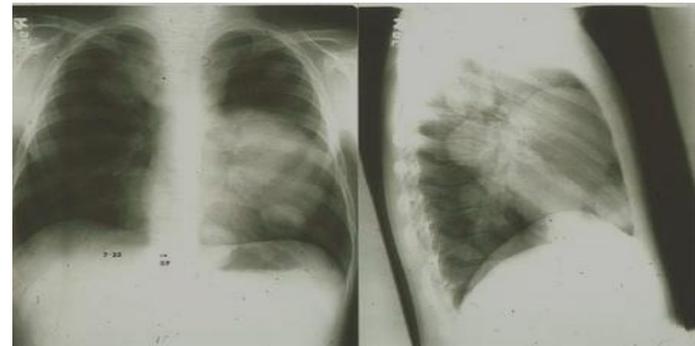
- Presentazione acuta o subacuta 70% III-IV st
- **Storia di 1 mese**
- I sintomi dipendono dalla sede
- Segni generali poco comuni ad eccezione di febbricola , malessere, perdita di peso (ALCL)
- Dolori ossei
- Tosse secca
- SNC

HD

- Presentazione lenta
- **Storia di mesi**
- Spesso trattato per atopia
- Sintomi dipendono dalla sede
- **Febbre comune $>38^{\circ}$**
- **Perdita di peso $<10\%$**
- Prurito
- Astenia
- Tosse secca
- Sudorazione
- Anergia test cutanei
- **Sintomi B**

ATTENZIONE ai MEDIASTINO

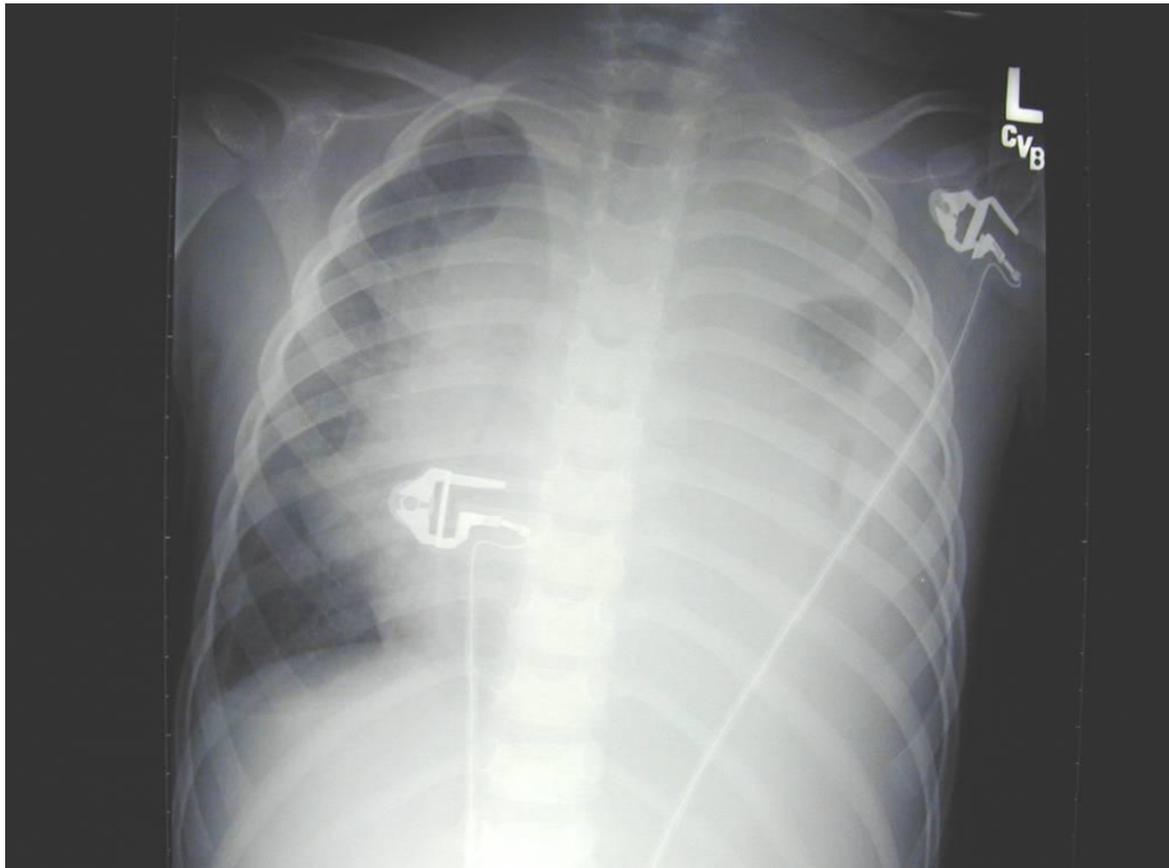
- Linfadenopatia senza dolore, non responsiva agli antibiotici



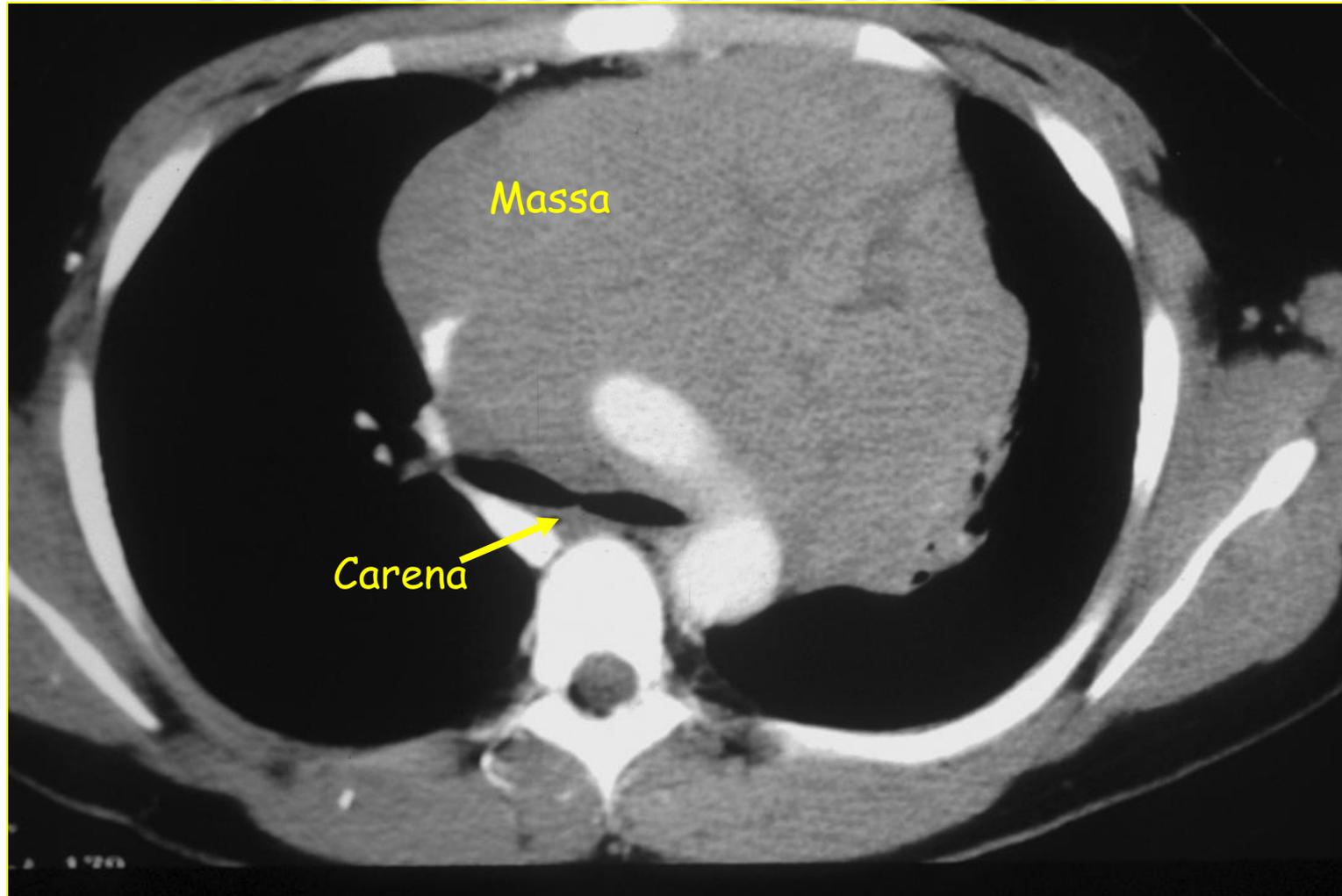
- Massa mediastinica
- Distress respiratorio, tosse, dolore, Sindrome della vena cava superiore

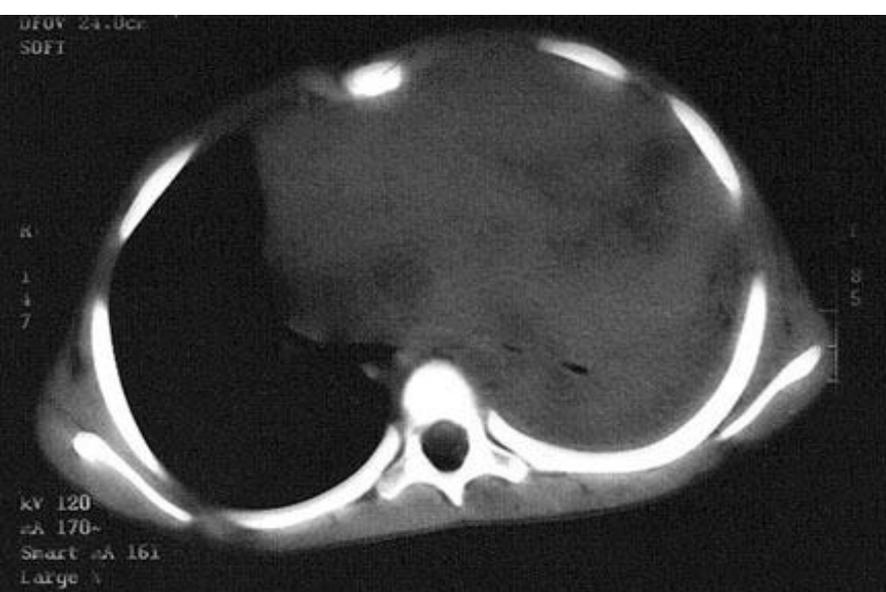
Problema anestesiológico

Masse mediastiniche

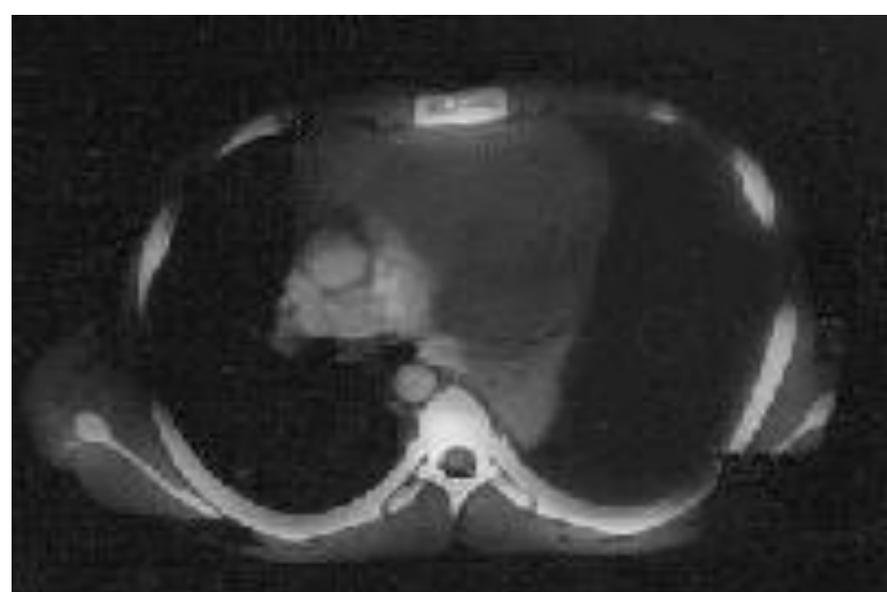


TC Scan della massa mediastinica mostra una compressione tracheale alla Carena





Massive mediastinal mass



Massive left pleural effusion



Mass the terminal ileum

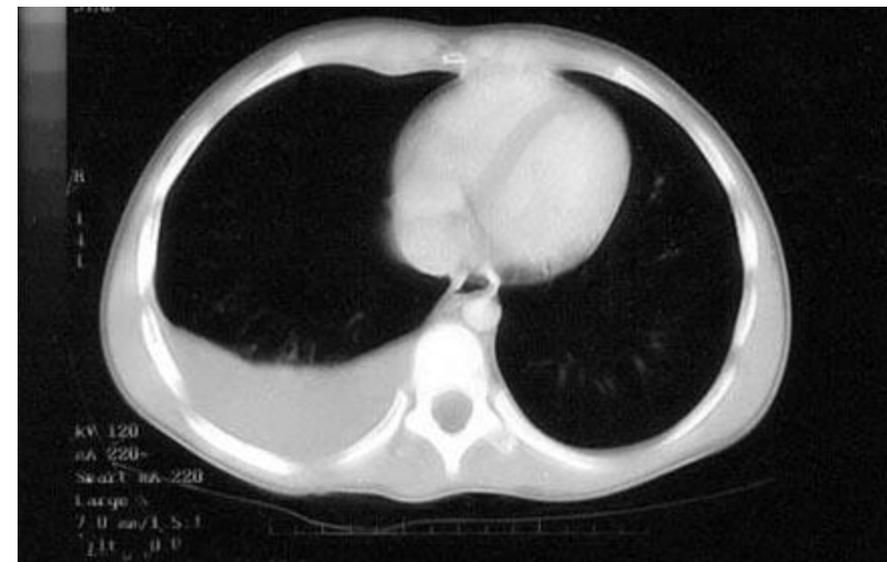
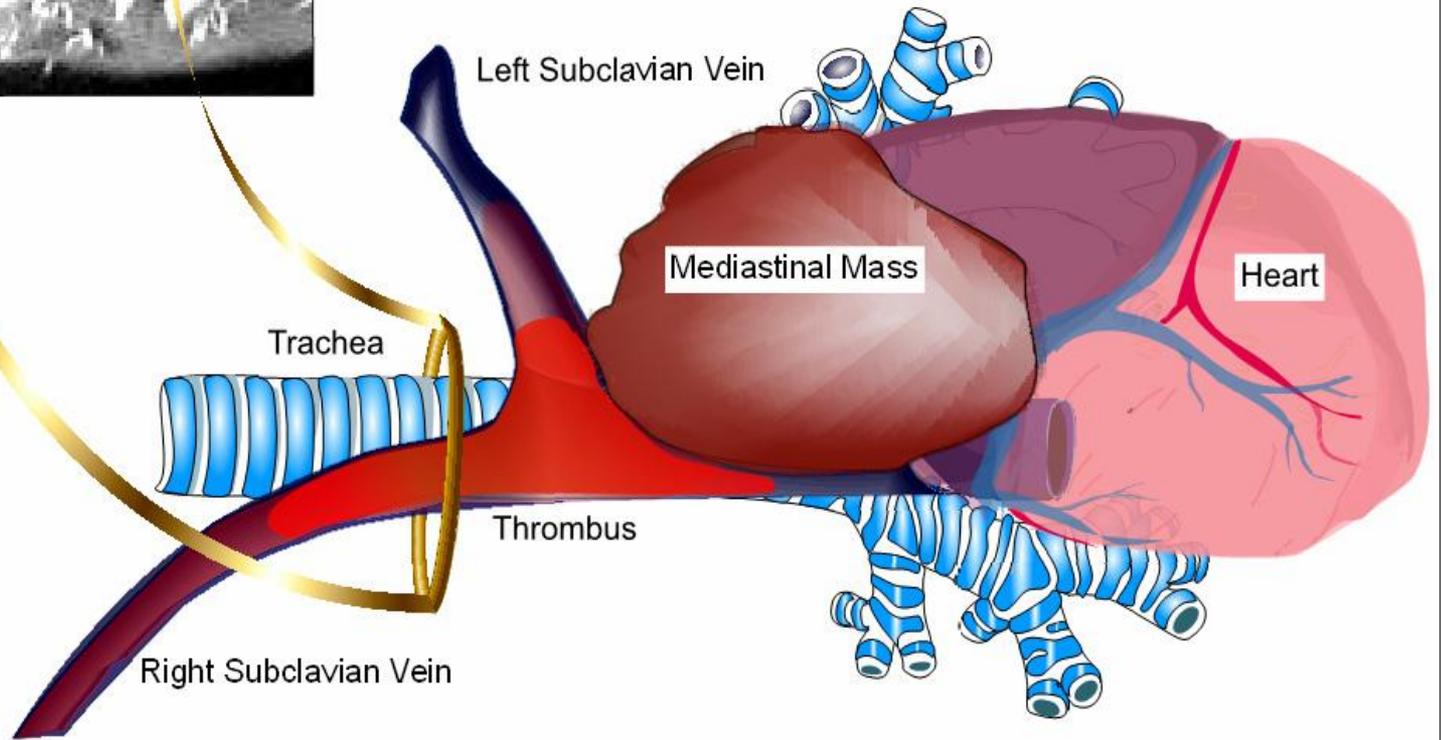
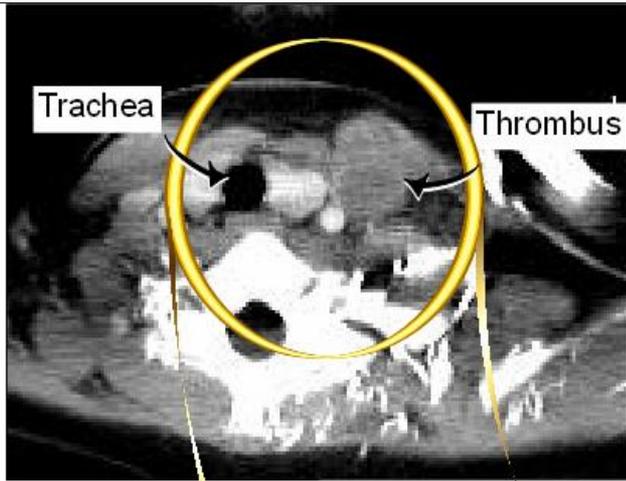


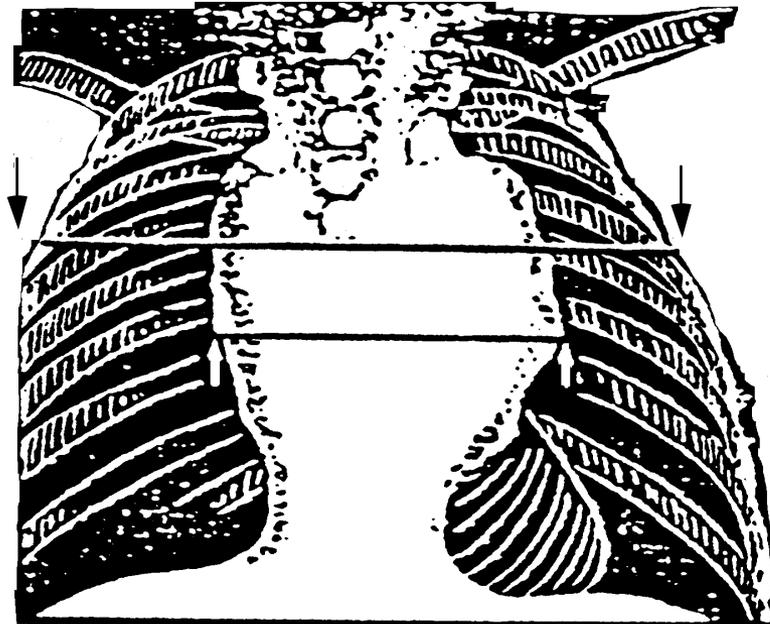
Fig. 29.5



Massa mediastinica

Per mediastino importante si intende una massa mediastinica anteriore la cui larghezza massima é superiore ad 1/3 del diametro toracico misurato a livello di D5 ($M/T \geq 0.33$). Tale misurazione viene effettuata mediante:

radiografia del torace in postero-anteriore



Diagnosi differenziale

- **LLA**
- **Brucellosi**
- **S.da graffio di gatto**
- **CMV**
- **Istoplasmosi, mononucleosi**
- **NHL/ HD**
- **Toxoplasmosi**
- **Tubercolosi**
- **Fibrosi mediastinica, micobatterio atipico, AIDS**
- **Atopia**
- **Intussuscenza, ostruzione intestinale**
- **Congestione nasale, ipertrofia tonsillare monolaterale, otodinia**
- **SVCS**
- **dispnea**

Laboratorio

NH

- Emocromo:
- microcitemia, anemia leucocitosi, /linfopenia trombocitopenia, PTT, **LDH**, funzionalità renale, epatica
- Elettroliti ◀◀
- Ac urico

HD

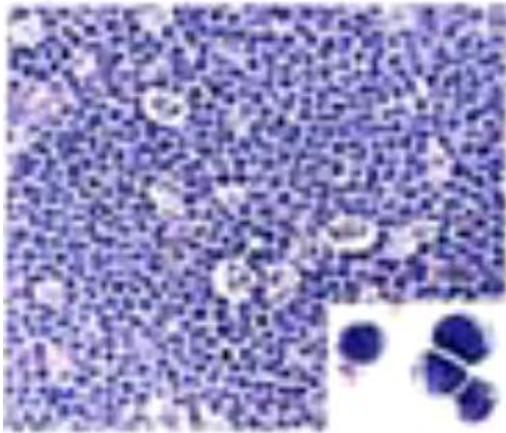
- Emocromo:
- Normale, microcitemia, Anemia, A.E.
- Leucocitosi, linfopenia, eosinofilia, monocitosi
- VES, cupremia, ferritina
- Trombocitopenia, PTT, LDH, FA, funzionalità renale, epatica
- Sindrome nefrosica

ESAMI DIAGNOSTICI OBBLIGATORI

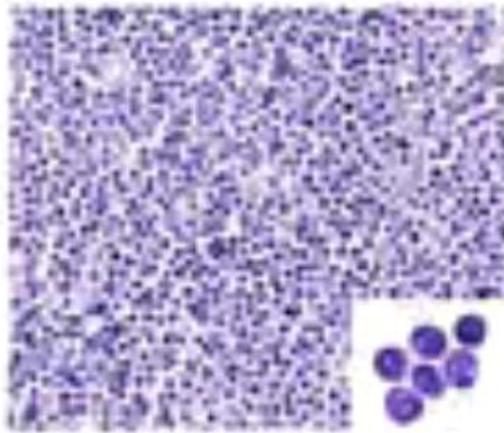
- Esami strumentali:
- **Rx torace AP LL (M/T)**
- **Ecografia epato-splenica**
- **TAC collo-torace-addome** (e anello di Waldeyer se linfonodi laterocervicali alti)
- **PET TAC**
- **Biopsia** linfonodale e/o di altra sede sospetta di malattia
- **Ricerca di traslocazioni, MMR**

Primary Histologic Subtypes of NHL in Children

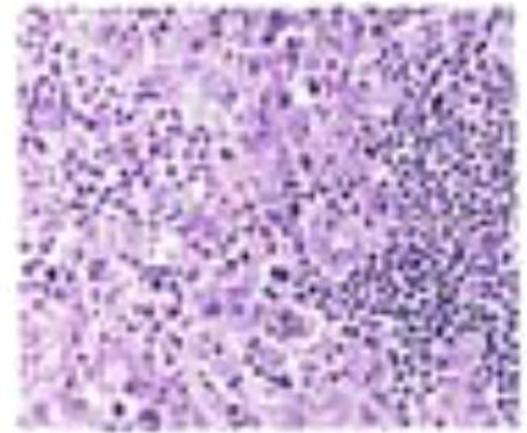
Burkitt's



Lymphoblastic



Large Cell



NHL in PED

Istologia	Flow	Sito	Traslocazioni
LM Burkitt 40%	LB maturi Ig di superficie	Addome Testa collo	T(8;14)(q 24;q32) T(2;8)(p 11;q24) T(8;22) (q 24;q11)
Linfoblastico 30%	LT 80% LB 20%	Collo Mediastino M,SNC	Varie
A grandi cellule 10%	LT 70% LB 10% Null 20%	LN,cute, T.molli,osso, Polmoni, SNC sintomi B	T (2;5) (p23;q35) ALK +

LM Burkitt Localizzazione geografica

Africa subsahariana: endemico associato a malaria / EBV

Esposizione a *Euphorbia tirucalli*

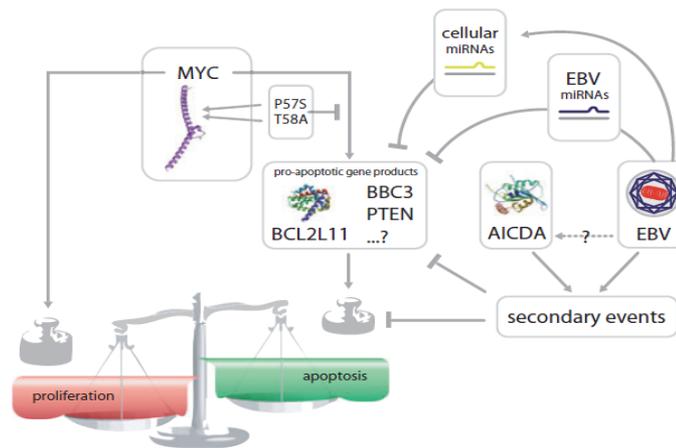


Fig 3. Model for the pathogenesis of Burkitt lymphoma. MYC induces proliferation as well as apoptosis. Presumably by secondary events, the balance is shifted towards proliferation in BL cells. Activation-induced deaminase (AICDA) is presumably a driver of primary events (chromosomal translocations leading to MYC activation) as well as secondary events (deletions, mutations) taking place during the germinal centre reaction. Several observations have converged on BCL2L11 (also known as BIM) as a potentially important player in B cell lymphomagenesis. Several mechanisms may be envisaged for EBV as a cofactor that are not mutually exclusive: contribution of EBNA1, EBERS, and viral microRNAs in the regulation of apoptosis, epigenetic silencing of cellular promoters, and modulation of the activity of AICDA. BBC3 is also known as PUMA and AICDA as AID.

HD Cause multifattoriali

- Genetica (clustering familiare 4.5%)
- EBV 50%
- Fattori socio-economici
- Dis-regolazione autoimmune, T deficit, HIV, SCID
- altitudine

HL in PED

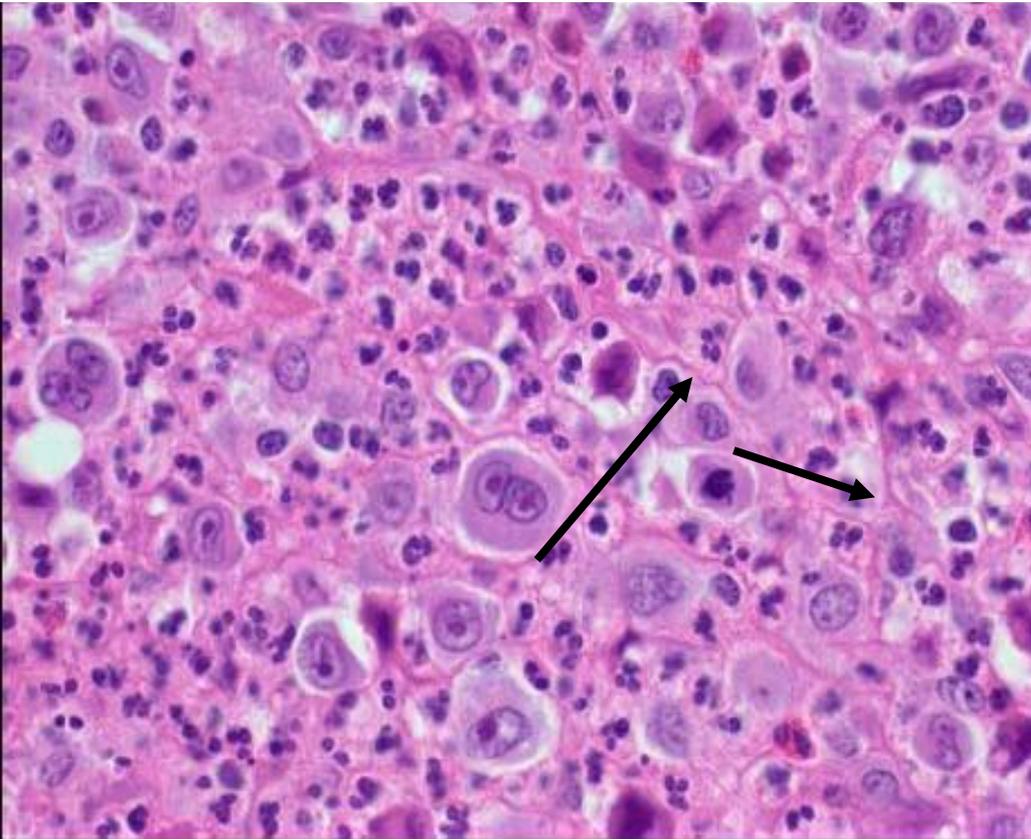
Nel LH sono presenti particolari cellule tumorali chiamate **cellule di Reed-Stenberg**

LH viene suddiviso in due grandi gruppi:

- **classico** (95% circa di tutti i casi)
 - ricco in linfociti
 - a sclerosi nodulare
 - a cellularità mista
 - a deplezione linfocitaria

- **predominanza linfocitaria nodulare** (il restante 5%).

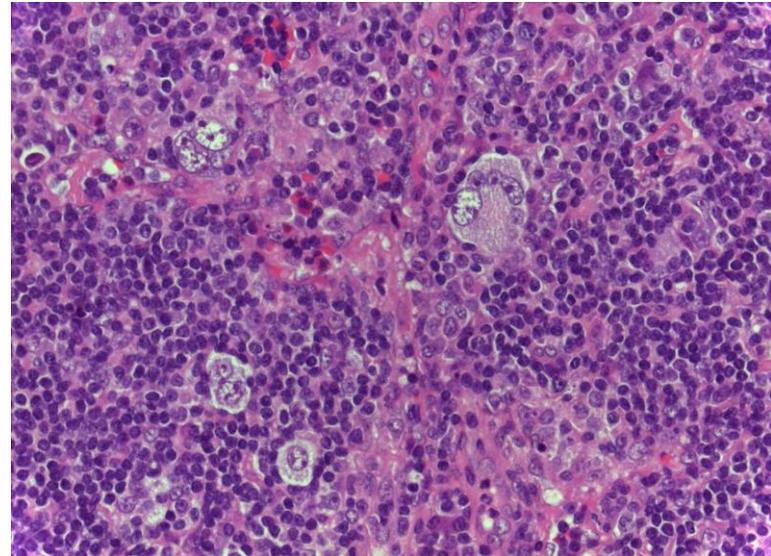
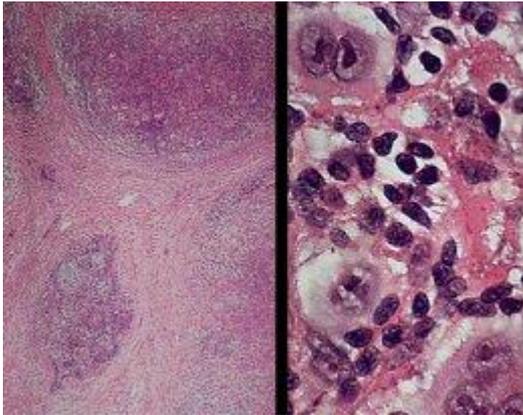
Classical Hodgkin Lymphoma



Subtypes:

**Autocrine and/or paracrine
production of cytokines:**

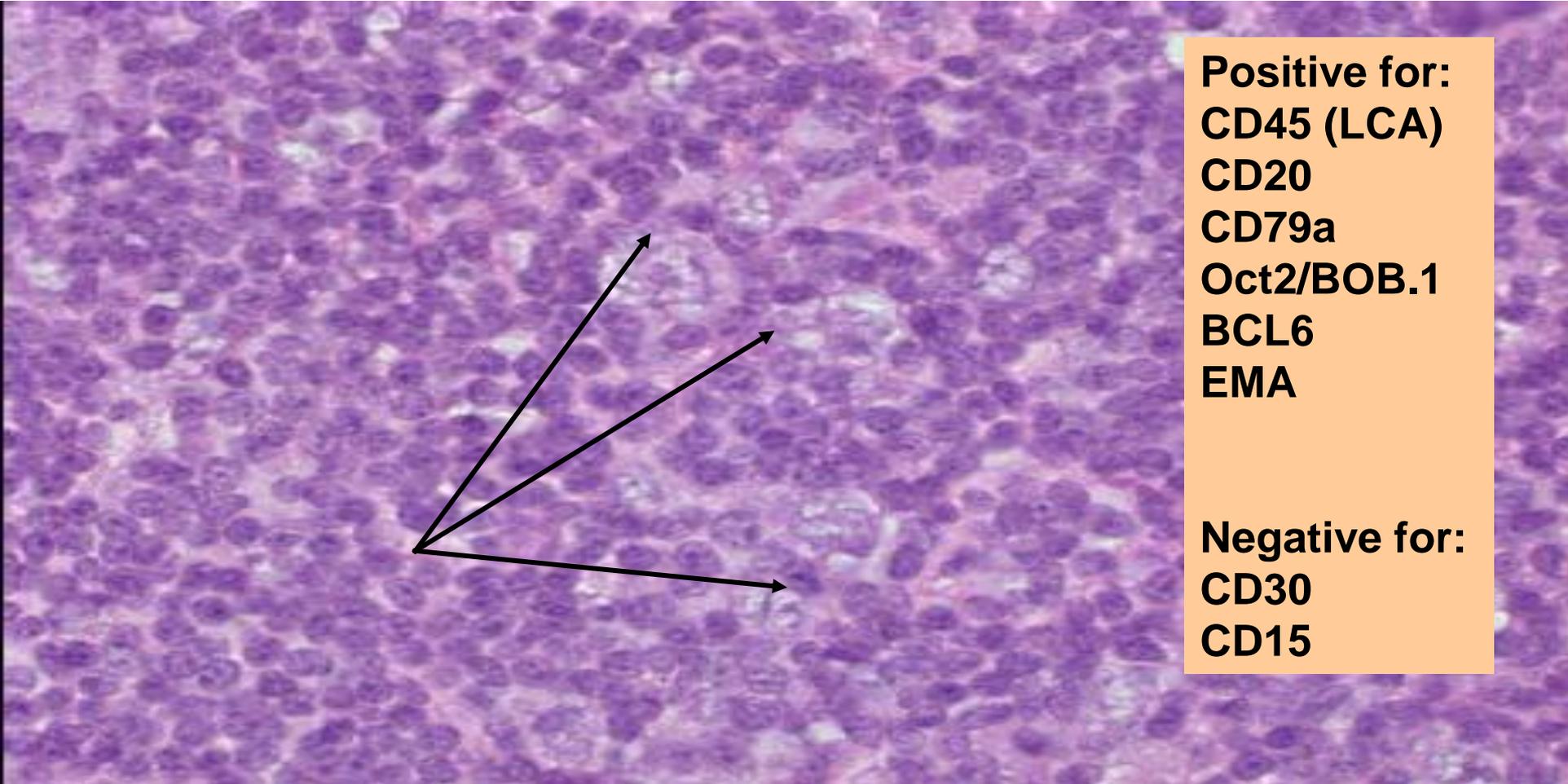
**IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10,
IL-13, basic fibroblast
growth factor, TNF- α
TGF- β**



Linfonodo. A sinistra sono evidenti le bande di tessuto fibroso o sclerosi che delimitano formazioni rotondegianti (i noduli) contenenti le cellule neoplastiche, variante lacunare, visibili nell'ingrandimento a destra.

77% adolescenti 72% adulti 44% dei pazienti più giovani

Nodular Lymphocyte Predominance Hodgkin Lymphoma



Positive for:
CD45 (LCA)
CD20
CD79a
Oct2/BOB.1
BCL6
EMA

Negative for:
CD30
CD15

**H-RS sono chiamate POP corn cells (L& Istiociti),
Nuclei multilobati,vescicolari,piccoli nucleoli. Il
background cellulare è costituito da LB e istiociti.**

Altre valutazioni

HD

- **FUNZIONALITÀ ENDOCRINA:**
- Asse ipotalamo-ipofisi
- Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide
- Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi
- Asse ipotalamo-ipofisi-surrene
- Valutazione AUXOLOGICA

- **SPIROMETRIA con DLCO**

- **ASSETTO IMMUNOLOGICO:**
- sottopopolazioni linfocitarie, protidogramma, Ig sieriche

- **ECG, ECOCARDIO**

NHL

- **FUNZIONALITÀ ENDOCRINA:**
- Asse ipotalamo-ipofisi
- Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide
- Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi
- Asse ipotalamo-ipofisi-surrene
- Valutazione AUXOLOGICA
- Aspirato midollare
- Rachicentesi
- **SPIROMETRIA con DLCO**

- **ASSETTO IMMUNOLOGICO:**
- sottopopolazioni linfocitarie, protidogramma, Ig sieriche

- **ECG, ECOCARDIO**

PROTOCOLLO AIEOP LNH-92 PER IL TRATTAMENTO DEI LNH-B

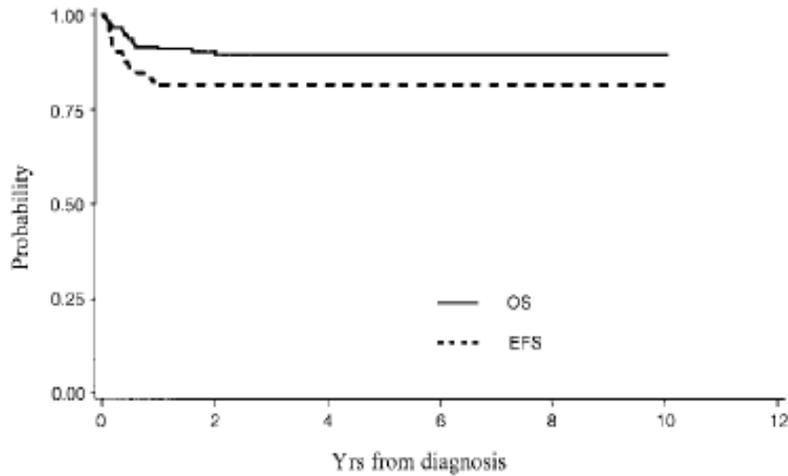


FIGURE 2. Event-free survival (EFS; EFS rate ± standard error, 89.4% ± 5%) and overall survival (OS; OS rate ± standard error, 81.6% ± 6%) for the overall study cohort.

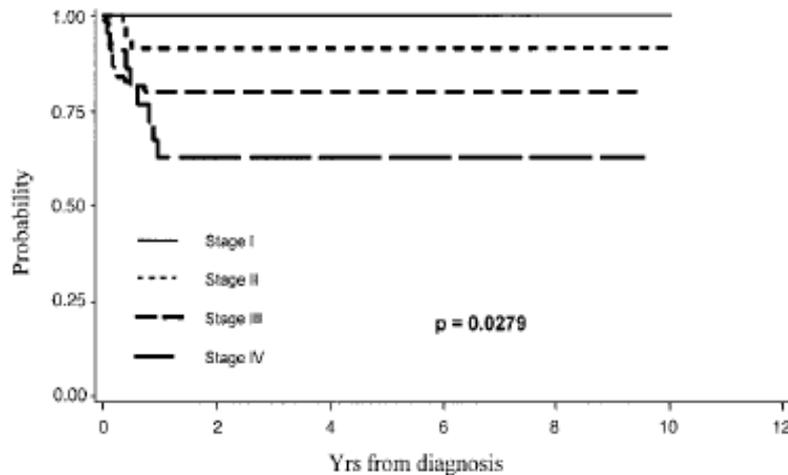
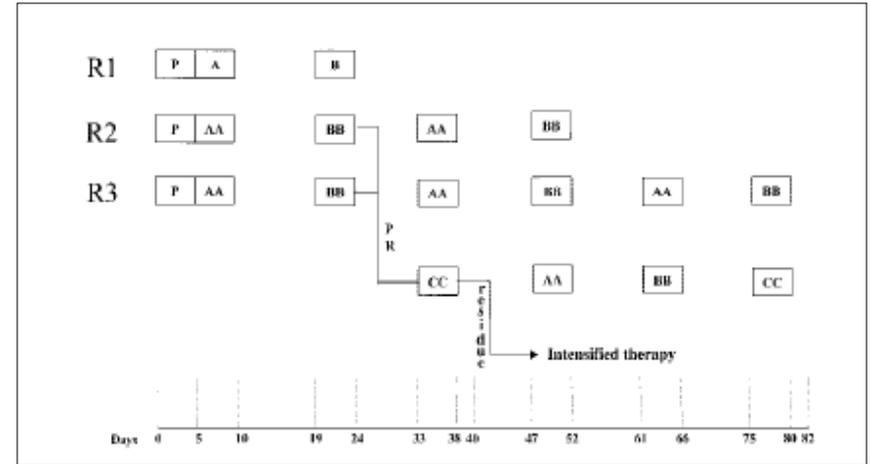


FIGURE 3. Event-free survival (EFS) according to disease stage. EFS rate ± standard error: Stage I, 100%; Stage II, 91.5% ± 8%; Stage III, 80.1% ± 9%; Stage IV, 62.6% ± 20.5%. $P = 0.0279$.



PROTOCOLLO AIEOP LNH-97 PER IL TRATTAMENTO DEI LNH-B

LNH B: PIANO TERAPEUTICO

Gruppi di rischio: definizioni

R1 resezione completa.



R2 resezione incompleta:
stadio I, II;
stadio III con LDH < 500 UI/l.



R3 resezione incompleta:
stadio III con LDH compreso tra 500 e 1000 UI/l;
stadio IV con LDH < 1000 UI/l e SNC negativo.



R4 resezione incompleta:
stadio III con LDH ≥ 1000 UI/l;
stadio IV con LDH ≥ 1000 UI/l e SNC negativo;
SNC positivo.*



Se residuo tumorale, somministrare G-CSF 10 µg/kg/die dopo il 4° Blocco per raccolta di cellule staminali.

Se persiste massa, eseguire second-look operatorio: in presenza di tumore vitale, eseguire TMO.

G-CSF: l'uso del G-CSF è facoltativo; se ne consiglia l'uso dopo il 1° AA(z) e il 1° BB(z).

Schema di trattamento BFM-like

PROTOCOLLO AIEOP LNH-92 PER IL TRATTAMENTO DEI LINFOMI LINFOBLASTICI

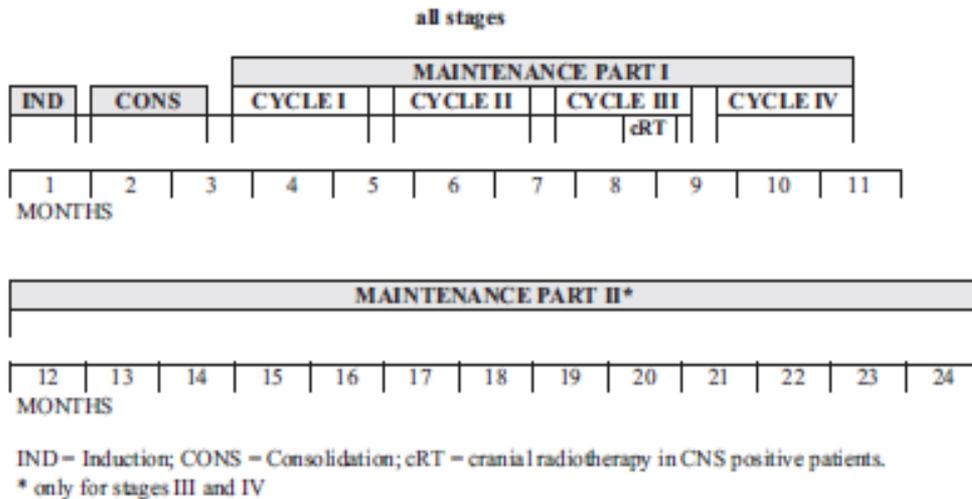
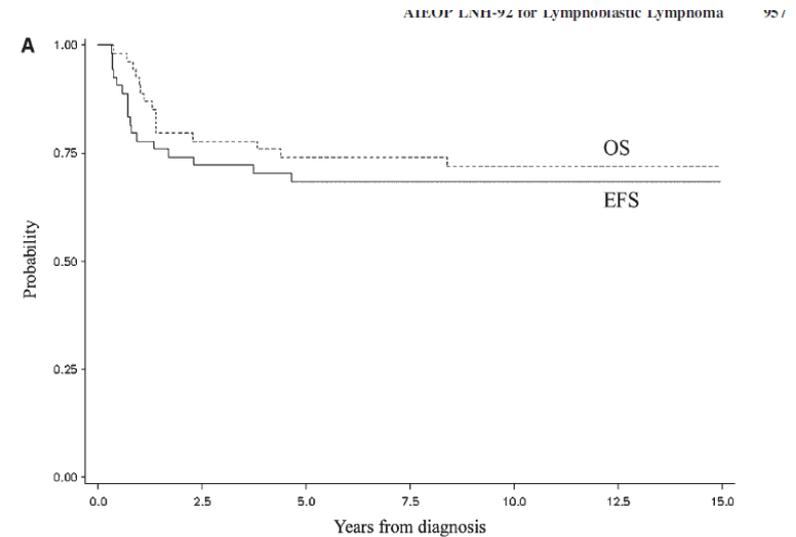
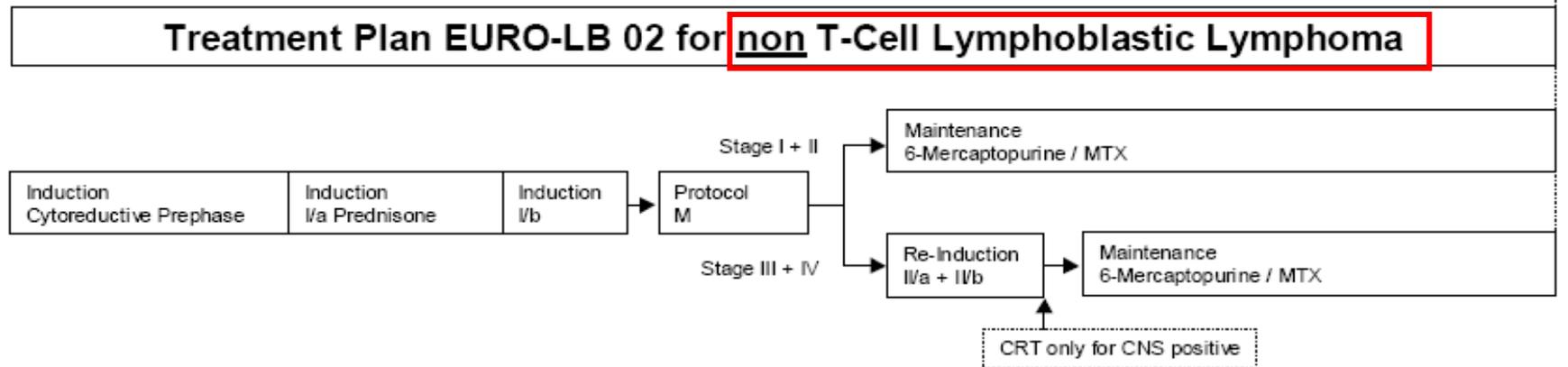
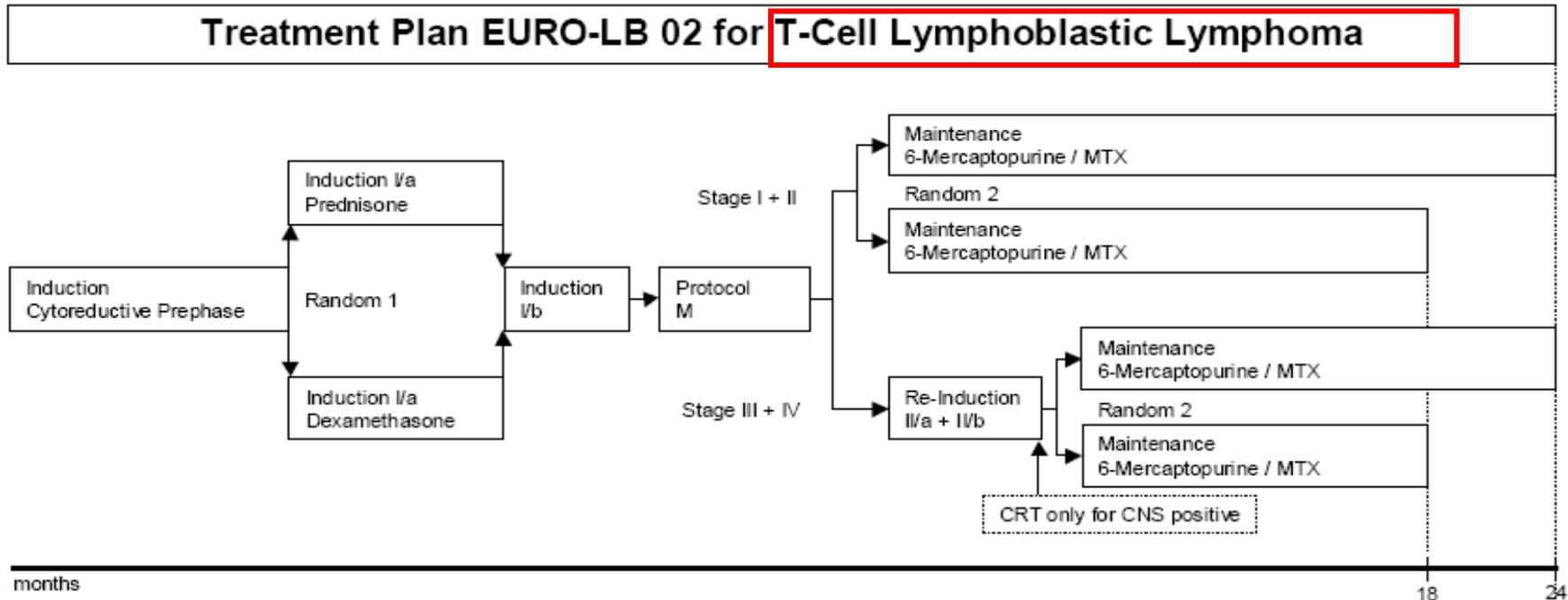


Fig. 1. Treatment plan.

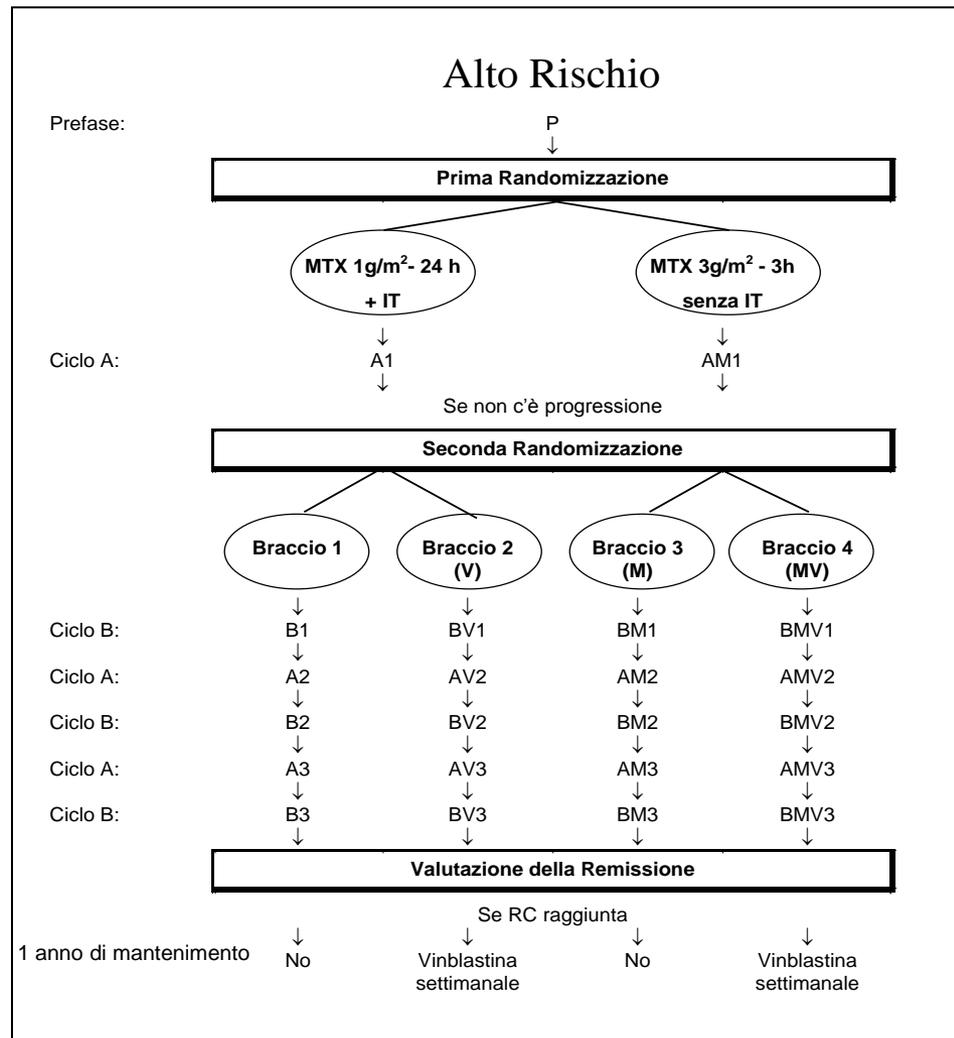
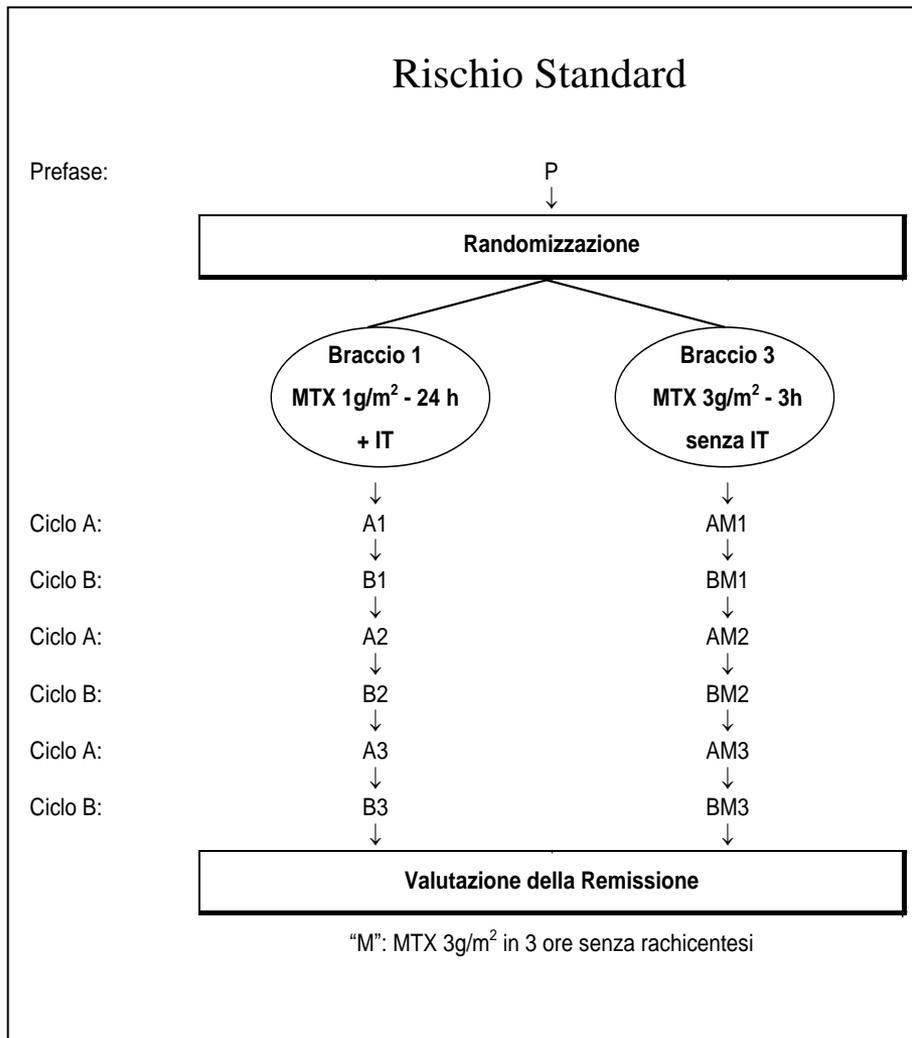


Overall survival (OS) (OS ± standard error [SE], 72 ± 6%) and event-free survival (EFS) (EFS ± SE, 69 ± 6%) :

LBL: INTERNATIONAL TRIAL EURO-LB 02 - STUDIO RANDOMIZZATO -

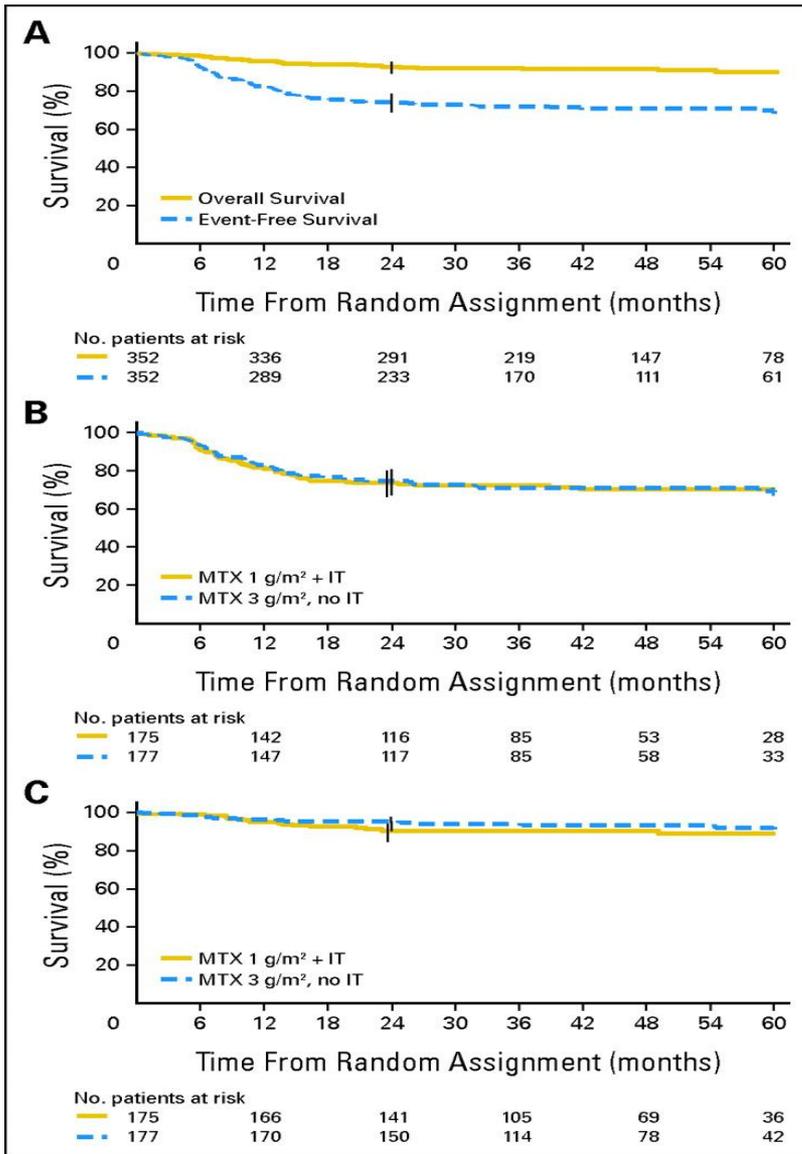


“INTERNATIONAL TRIAL ALCL 99” STUDIO RANDOMIZZATO



1° random per SR e HR: MTX 1 gr/mq in 24 ore+ IT vs. MTX 3 gr/mq in 3 ore senza IT
2° random per HR: mantenimento con Vinblastina vs. mantenimento senza Vinblastina

RISULTATI DELLA PRIMA RANDOMIZZAZIONE



(A) OS a 2 anni per intera popolazione-352 pazienti: 92.5% (95% I.C., 89.3%-94.8%)

EFS a 2 anni per intera popolazione-352 pazienti: 74.1% (95% I.C., 69.2%-78.4%)

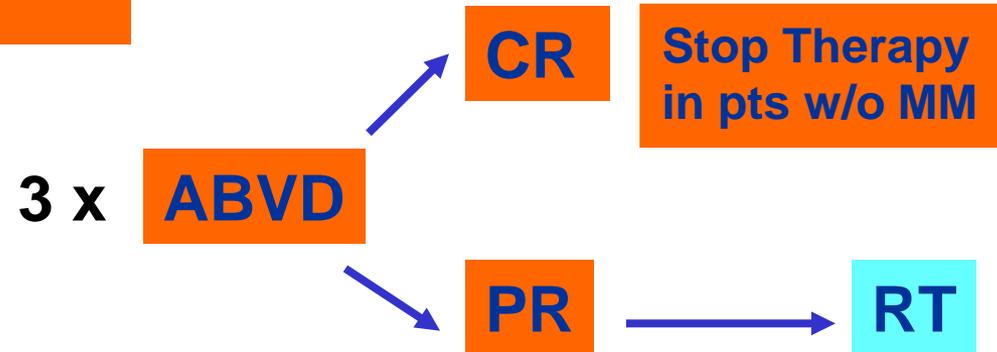
(B) EFS a 2 anni per gruppo di trattamento:
MTX 3 gr/mq senza IT, 74.5%
MTX 1 gr/mq con IT, 73.7%, P=n.s.

(C) OS a 2 anni per gruppo di trattamento:
MTX 3 gr/mq senza IT, 94.9%
MTX 1 gr/mq con IT, 90.1%, P=n.s.

AIEOP MH'96 PROTOCOL

Therapeutic group 1

IA, IIA
M/T < 0.33
< 4 nodal sites,
no hilar adenopathy



Therapeutic group 2

Pts. not included in group 1 or 3

4 x

COPP/ABV



RT

Therapeutic group 3

Pts. with M/T ≥ 0.33
IIIB and IV

6 x

COPP/ABV



RT

RT: CR & PR $\geq 75\%$ IF 20 Gy; PR < 75%: IF 36 Gy

PR $\leq 50\%$ after 2 cycles: reinforced therapy

LM HD

- **AIEOP/MH-96 GRUPPO 1**

- **SUR** (6 aa) **100%**

- **FFP** (6 aa) **92.4%**

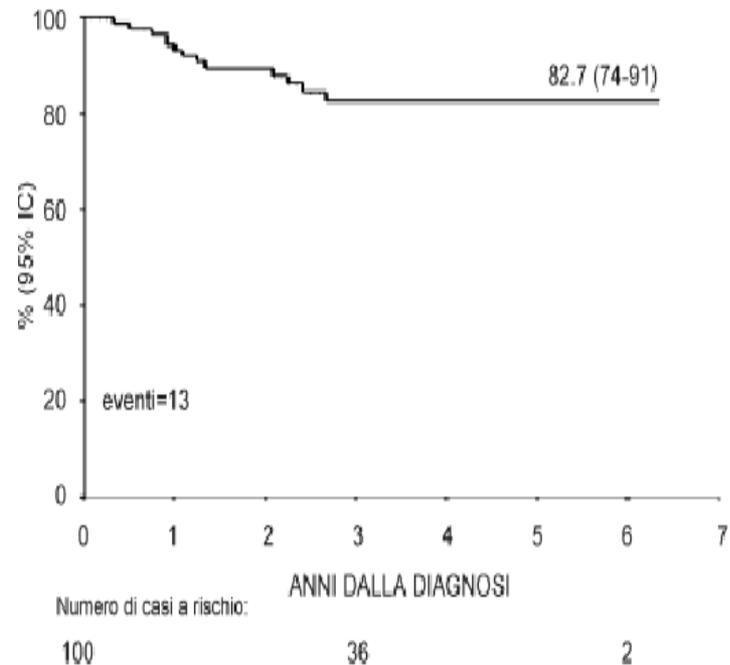
- **AIEOP/MH-96 GRUPPO 2**

- **FFP** (6 aa) **83%**

- **AIEOP/MH-96 GRUPPO 3**

- **FFP** (6 aa) **77.5%**

- **Gruppo terapeutico 3 con M/T > 0,33**



La peggiore prognosi della massa mediastinica è stata annullata dal trattamento più aggressivo

Algoritmi per il follow-up - CT

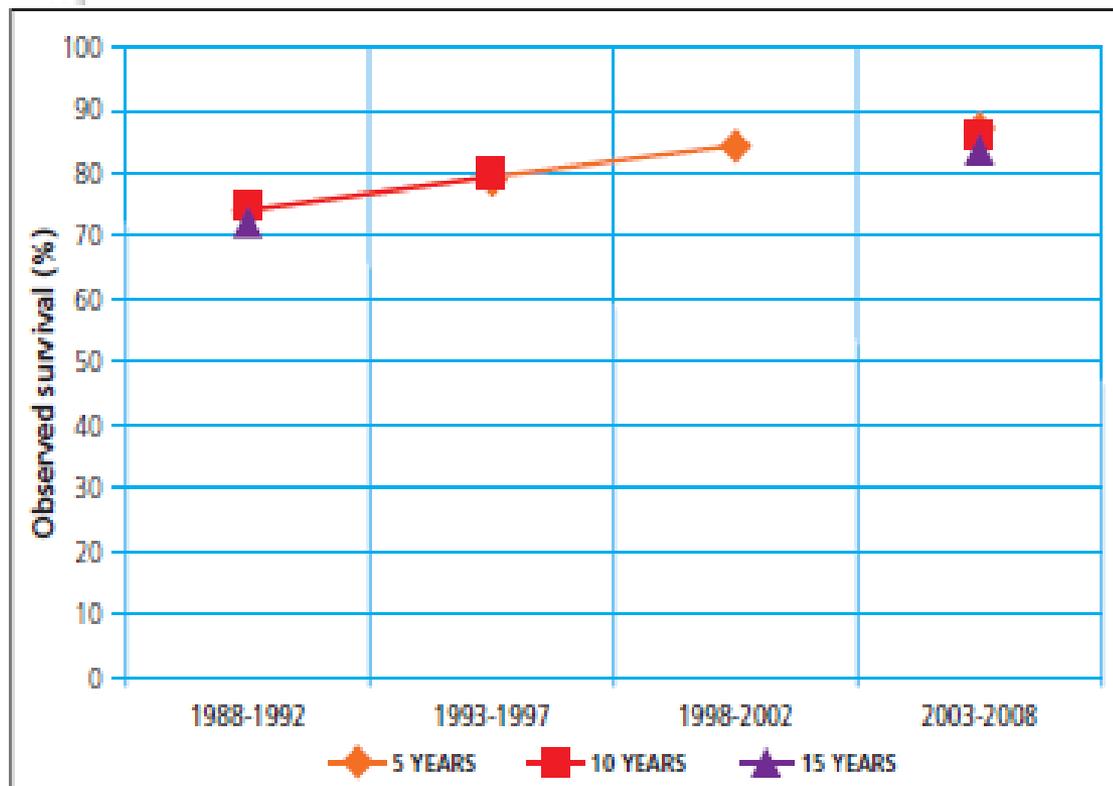
Ciclofosfamide	Analisi urine ogni anno (ematuria)
Procarbazina	Emocromo ogni anno (leucemia, MDS)
Mustina	LH, FSH, valori ormonali (> 12 aa) Spermiogramma, insufficienza gonadica
BCNU, CCNU	Rx torace, funz. polmonare ogni 3-5 anni (fibrosi)
Etoposide	Emocromo ogni anno (leucemia, MDS)
Doxorubicina	Elettro-ecocardiogramma ogni 2-5 anni - dose Rt
Bleomicina	Rx torace, funz. polmonare ogni 3-5 anni (fibrosi)
Cisplatino	Audiogramma ogni 5 anni
Carboplastino	Magnesio, azotemia ogni anno
ARA-C	Valutazione educativa ogni 1-2 anni
Dacarbazina, Prednisone Vincristina, Vinblastina	nessuna indicazione

Registro italiano AIRTUM 2003-2008 (31 registri) LINFOMI NON-HODGKIN



CUMULATIVE SURVIVAL BY PERIOD
POOL 1988-2008

0-19
YEARS



SOPRAVVIVENZA



ICCC-3	0-14 YEARS	15-19 YEARS		
	Total OS % (95%CI)	Boys OS % (95%CI)	Girls OS % (95%CI)	Total OS % (95%CI)
I Leukaemia	85 (83-87)	74 (65-81)	70 (59-79)	72 (65-78)
Ia Lymphoid leukaemia	89 (86-91)	70 (57-80)	63 (46-77)	68 (57-76)
Ib Acute myeloid leukaemia	65 (56-73)	70 (49-84)	65 (42-81)	68 (53-79)
II Lymphoma	89 (86-92)	90 (86-93)	93 (89-96)	91 (89-93)
Ila Hodgkin lymphoma	94 (90-97)	93 (88-96)	95 (91-97)	94 (91-96)
Ilb-Ilc Non-Hodgkin lymphoma (Burkitt lymphoma included)	84 (79-89)	83 (73-89)	83 (69-91)	83 (76-88)
III Malignant tumours of the CNS	64 (59-68)	58 (44-69)	76 (63-85)	67 (57-75)
IIIC Intracranial and intraspinal embryonal tumour	62 (53-70)	71 (40-88)	91 (51-99)	79 (57-91)
IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours	73 (67-78)	33 (1-77)	50 (1-91)	48 (10-79)
V Retinoblastoma	99 (91-100)	-	-	-
VI Renal tumour	89 (83-93)	100	100	100
VII Hepatic tumour	82 (65-92)	44 (7-78)	n.e.	48 (8-81)
VIII Malignant bone tumour	64 (56-71)	66 (53-77)	56 (33-73)	64 (52-73)
VIIIa Osteosarcoma	66 (54-75)	69 (48-82)	57 (22-81)	66 (48-78)
VIIIc Ewing tumour and related sarcomas of the bone	64 (52-74)	58 (31-77)	38 (9-68)	53 (33-70)
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	79 (73-84)	63 (50-73)	84 (68-93)	71 (61-78)
IXa Rhabdomyosarcoma	74 (63-81)	63 (36-81)	62 (27-83)	62 (40-77)
X Germ cell tumour, trophoblastic tumour, and neoplasms of the gonads	87 (78-92)	95 (89-97)	91 (77-96)	94 (89-96)
XI Other malignant epithelial neoplasms and melanoma	94 (89-97)	92 (86-96)	95 (92-97)	94 (92-96)
XIb Thyroid carcinoma	100	100	100	100
All malignant tumours	82 (80-83)	83 (80-85)	89 (86-91)	86 (84-87)