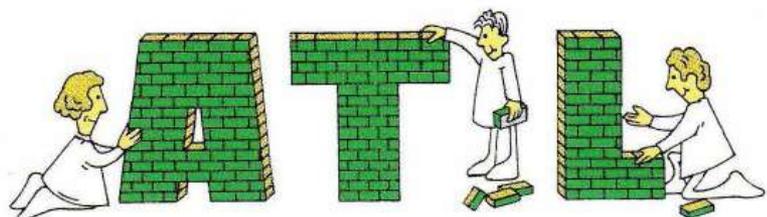


GIORNATA ATL
"ONCOLOGIA PEDIATRICA E... ALTRO"
Siena, 8 Novembre 2014

Malattie Oncologiche Pediatriche: DIAGNOSI

Dott. A. D'Ambrosio



ASSOCIAZIONE TOSCANA CONTRO LE LEUCEMIE
ED I TUMORI DEL BAMBINO

ORGANIZZAZIONE DELLA RETE ONCOLOGICA NAZIONALE

- ▶ **55 CENTRI AIEOP** (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) (ultimo agg. il 7/04/2014)

“Sono riconosciuti dall’AIEOP come propri Centri “le Istituzioni che operano nel settore dell'ematologia e oncologia pediatrica o in affini discipline, che condividendo scopi e finalità di AIEOP, collaborano con l'Associazione fornendo attivamente il proprio contributo, garantendo tutti gli stessi standard e la stessa qualità””.

▶ **CONTROLLI DI QUALITA'**

Ci sono naturalmente regole precise che AIEOP richiede per organizzarli e dotarli di attrezzature e personale. Indicazioni da seguire, requisiti da soddisfare, procedure definite. Questo perché “l'uniformità nella struttura garantisce l'uniformità nel trattamento. E l'uniformità nel trattamento è un requisito indispensabile per la ricerca e il miglioramento della qualità delle cure.”

ORGANIZZAZIONE DELLA RETE ONCOLOGICA NAZIONALE AIEOP

- ▶ **PROTOCOLLI NAZIONALI di diagnosi, cura e ricerca** condivisi dai vari Centri
- ▶ **LABORATORI NAZIONALI CENTRALIZZATI**
- ▶ **CENTRALIZZAZIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI NEI TUMORI SOLIDI**
- ▶ **REGISTRAZIONE DEI NUOVI CASI**

(MOD. 101; REGISTRO TOSCANO TUMORI)

EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI PEDIATRICI

- ▶ 2^a causa di morte (1^a INCIDENTI) tra 0–14 anni
- ▶ Incidenza 175/1.000.000/anno per età <15 anni
- ▶ I tumori più frequenti sono le **leucemie** (31,4% dei casi, 25% LAL), **Tumori del SNC** (19,3%: 6,6% astrocitomi), **linfomi** (15,8% con 6,7% LH e 4,8% LnH)
- ▶ La frequenza delle diverse malattie cambia in base alla fascia d'età:
 - ❖ **Neuroblastomi e Tumori SNC nel primo anno di vita**
 - ❖ **LAL tra i 2–4 anni**
 - ❖ **LAM nei primi 2 anni e dopo i 9 anni**

TUMORI PEDIATRICI DIAGNOSTICA

- ▶ **MALATTIA ONCOLOGICA DISTRETTUALE ALLA DIAGNOSI**
 - ❑ Tumori solidi, non sempre
 - ❑ LH E L-nH (quando la malattia è localizzata o loco-regionale)

- ▶ **MALATTIA ONCOLOGICA GIA' DIFFUSA ALLA DIAGNOSI**
 - ❑ LEUCEMIE: insufficienza midollare, organomegalia, ecc.
 - ❑ LH E LnH: adenomegalia distrettuale e/o sistemica e/o insufficienza midollare secondaria, e/o loc. d'organo, ecc.
 - ❑ NEUROBLASTOMA: massa, insufficienza midollare secondaria, ecc.
 - ❑ NEFROBLASTOMA – GERMONOMA – Ecc.

TUMORI MALIGNI DEL BAMBINO

CARATTERISTICHE

- ▶ Disembriogenetici
- ▶ Insorgenza nei primi anni di vita
- ▶ Sede prevalente negli organi parenchimatosi
- ▶ Sarcomi > carcinomi
- ▶ Spesso già disseminati alla diagnosi
- ▶ Sensibilità alla CHT  più di guarigioni
- ▶ Clinicamente diagnosticabili  diametro 1–8 cm
(peso 100–1000 gr.)

TUMORI MALIGNI DEL BAMBINO

CARATTERISTICHE

La comparsa e l'accrescimento in organo, sistema/struttura o apparato **PUO' DETERMINARE:**

- ▶ Disfunzione d'organo
- ▶ Dolore locale (possibile), solo in alcuni casi intenso
- ▶ Febbre (rara, fa eccezione il NB)
- ▶ Sindromi secondarie associate a tumori maligni ormono-secerntenti (pubertà precoce, virilizzazione, femminilizzazione, accelerazione o arresto di crescita staturale, diarrea, etc.)

SCREENING ?

- ▶ A differenza dell'adulto (es ETP colon, mammella, prostata, cervice ..) non esistono test di screening validati per patologie tumorali nel bambino
- ▶ Solo la valutazione clinica periodica, in particolare dell'addome e delle stazioni linfonodali o la ricerca del riflesso rosso oculare, e l'attenta anamnesi, sono "screening" possibili in età pediatrica
- ▶ Diverso è il caso della vigile sorveglianza dei pazienti con familiarità per patologie tumorali ereditarie (es. RTB), con quadri sindromici predisponenti ai tumori o il follow-up dei pazienti fuori terapia (screening del 2° tumore)

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DEI TUMORI IN ETA' PEDIATRICA

- ▶ SCALA DA 1 A 6 - DA PAOLUCCI-VECCHI *MODIFICATA*

SNC INTRACRANICI

| CRITERI | RX | SCINTI | ECT (trans- FA) | TC | RMN | PET-TC |
|-----------------------|-----|--------|-----------------------|-----|-----|--------|
| SENSIBILITA' | 0-1 | 2 | 0-1 | 5 | 6 | 0-1 |
| DEFINIZIONE ANATOMICA | 0 | 1 | 0-1 | 5 | 6 | 0-1 |
| EFFETTI COLLATERALI | 0-1 | 1-2 | 0 | 1-2 | 0 | 1-2 |
| COSTI SANITARI | 1 | 3 | 2 | 4 | 5 | 6 |

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DEI TUMORI IN ETA' PEDIATRICA

- ▶ SCALA DA 1 A 6 - DA PAOLUCCI-VECCHI *MODIFICATA*

SNC INTRASPINALI

| CRITERI | RX | SCINTI | ECT | TC | RMN | PET-TC |
|-----------------------|-----|--------|-----|-----|-----|--------|
| SENSIBILITA' | 0-1 | 0-1 | 0 | 5 | 6 | 0-1 |
| DEFINIZIONE ANATOMICA | 0 | 0-1 | 0 | 5 | 6 | 0-1 |
| EFFETTI COLLATERALI | 0-1 | 1-2 | 0 | 1-2 | 0 | 1-2 |
| COSTI SANITARI | 1 | 3 | 2 | 4 | 5 | 6 |

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DEI TUMORI IN ETA' PEDIATRICA

- ▶ SCALA DA 1 A 6 - DA PAOLUCCI-VECCHI *MODIFICATA*

| ADDOME | | | | | | |
|-----------------------|-----|--------------------|-----|-----|-----|------------|
| CRITERI | RX | SCINTI | ECT | TC | RMN | PET-TC |
| SENSIBILITA' | 0-1 | 4 (milza e fegato) | 3 | 5 | 6 | 6 (LH-LnH) |
| DEFINIZIONE ANATOMICA | 0-1 | 0 | 3 | 5 | 6 | 6 (LH-LnH) |
| EFFETTI COLLATERALI | 0-1 | 1-2 | 0 | 1-2 | 0 | 1-2 |
| COSTI SANITARI | 1 | 3 | 2 | 4 | 5 | 6 |

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DEI TUMORI IN ETA' PEDIATRICA

- ▶ SCALA DA 1 A 6 - DA PAOLUCCI-VECCHI *MODIFICATA*

| TORACE | | | | | | |
|-----------------------|-----|--------|-----|-----|-----|------------|
| CRITERI | RX | SCINTI | ECT | TC | RMN | PET-TC |
| SENSIBILITA' | 3 | 0-1 | 0-1 | 5 | 4 | 6 (LH-LnH) |
| DEFINIZIONE ANATOMICA | 3 | 0-1 | 0-1 | 5 | 4 | 6 (LH-LnH) |
| EFFETTI COLLATERALI | 0-1 | 1-2 | 0 | 1-2 | 0 | 1-2 |
| COSTI SANITARI | 1 | 3 | 2 | 4 | 5 | 6 |

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DEI TUMORI IN ETA' PEDIATRICA

- ▶ SCALA DA 1 A 6 - DA PAOLUCCI-VECCHI *MODIFICATA*

| SCHELETRO | | | | | | |
|-----------------------|-----|--------|-----|----|-----|------------|
| CRITERI | RX | SCINTI | ECT | TC | RMN | PET-TC |
| SENSIBILITA' | 4 | 5 | 0 | 5 | 5 | 5 (LH-LnH) |
| DEFINIZIONE ANATOMICA | 4 | 3 | 0 | 5 | 5 | 5 (LH-LnH) |
| EFFETTI COLLATERALI | 0-1 | 1-2 | 0 | 2 | 0 | 1-2 |
| COSTI SANITARI | 1 | 3 | 2 | 4 | 5 | 6 |

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DEI TUMORI IN ETA' PEDIATRICA

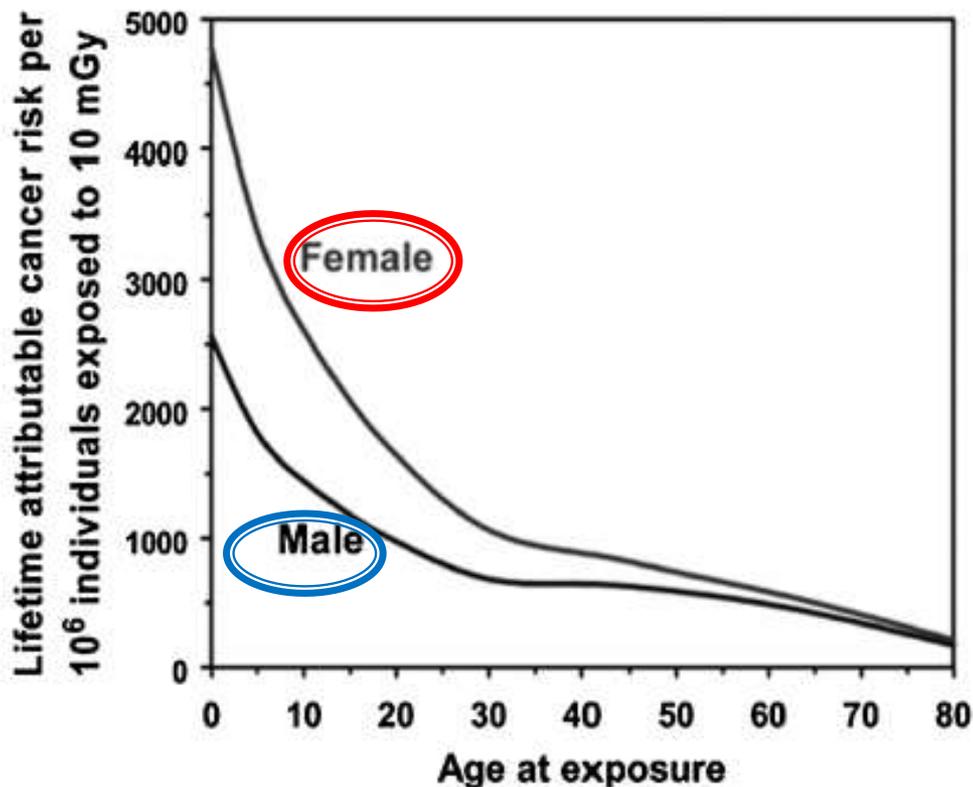
- ▶ SCALA DA 1 A 6 - DA PAOLUCCI-VECCHI *MODIFICATA*

| TESSUTI MOLLI | | | | | | |
|-----------------------|-----|--------|-----|-----|-----|----------------|
| CRITERI | RX | SCINTI | ECT | TC | RMN | PET-TC |
| SENSIBILITA' | 0 | 0 | 4 | 5 | 6 | 5 (sarcomi) |
| DEFINIZIONE ANATOMICA | 0 | 0 | 2 | 5 | 6 | 5 (sarcomi) |
| EFFETTI COLLATERALI | 0-1 | 1-2 | 0 | 1-2 | 0 | 1-2 |
| COSTI SANITARI | 1 | 3 | 2 | 4 | 5 | 6 |

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DEI TUMORI IN ETA' PEDIATRICA

- ▶ L'esposizione a radiazioni ionizzanti si associa ad un incremento del rischio, a lungo termine, di sviluppare secondi tumori maligni (es. leucemie, t. maligni del SNC, ossei o della tiroide)
- ▶ *I bambini sono più suscettibili* rispetto agli adulti ai tumori radio-indotti; ne consegue una maggiore possibilità di sviluppo di secondi tumori

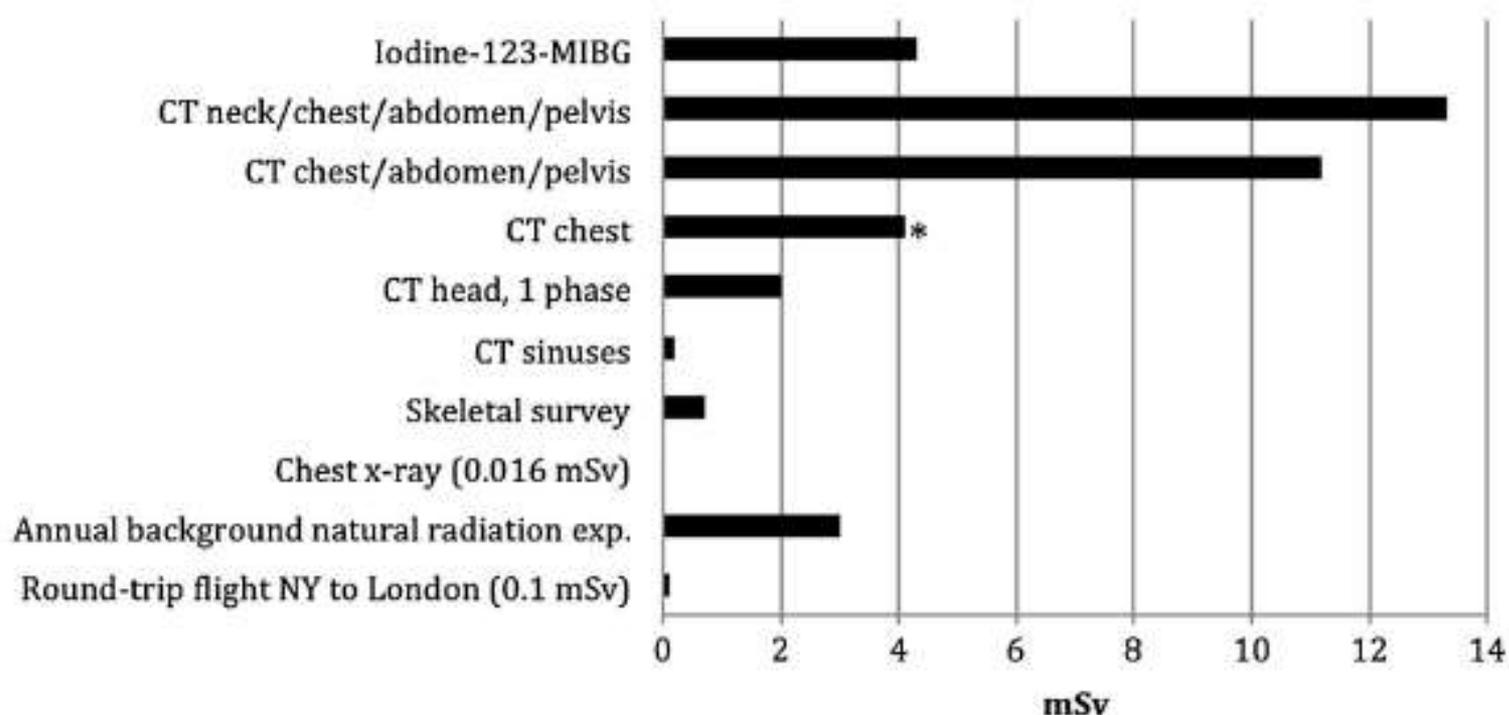
RISCHIO DI SECONDA NEOPLASIA MALIGNA RADIO-INDOTTA



Il rischio di 2° tumore - radio indotto nei b. con meno di 5 anni (all'epoca delle esposizioni) potrebbe essere oltre 5 vv maggiore Vs a un adulto di 50 anni.

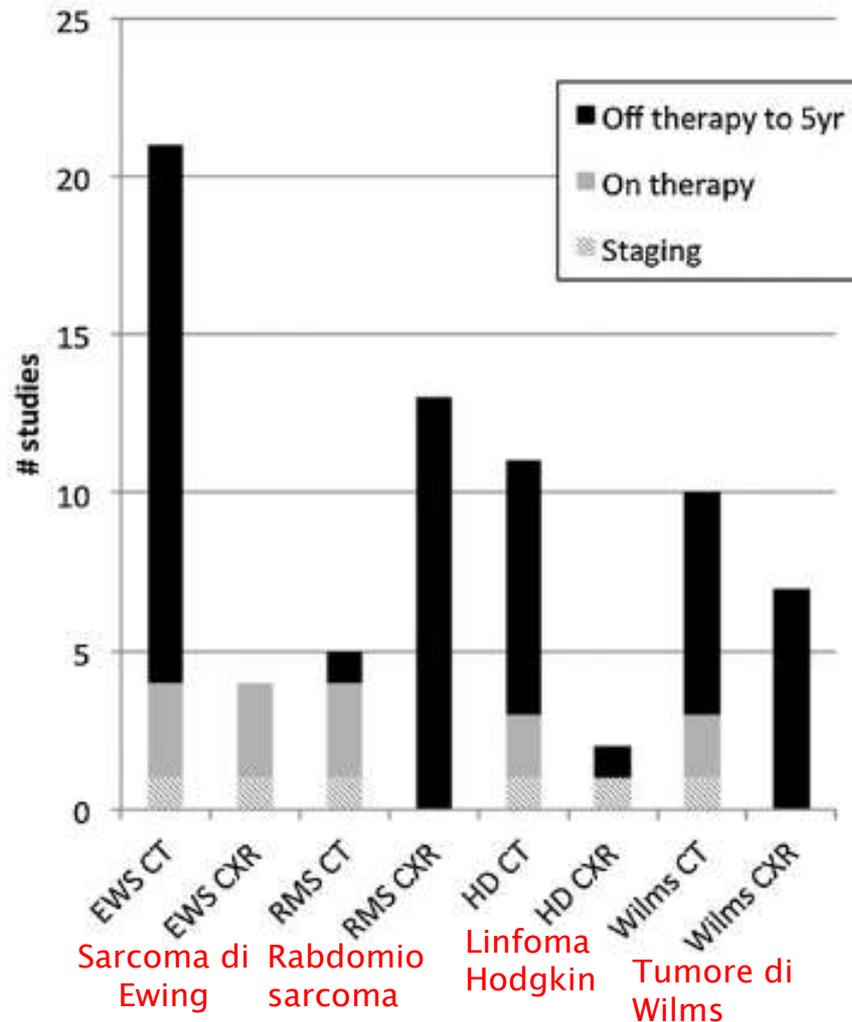
Rischio maggiore è associato a :
sesso femminile, diagnosi di 1° neoplasia in età più precoce, LH, sarcoma tessuti molli, esposizione ad agenti alchilanti e a RT.

STIME DI RADIOESPOSIZIONE CON ATUALI TECNICHE DI IMAGING (es. in b. di 10aa)



[Pediatri Blood Cancer](#). 2013 Aug;60(8):1253–60. Imaging in childhood cancer: a Society for Pediatric Radiology and Children's Oncology Group Joint Task Force report. [Weiser DA](#), [Kaste SC](#), [Siegel MJ](#), [Adamson PC](#).

CHEST- IMAGING (n°studi) *IN alcune NEOPASIE AD ALTO RISCHIO*

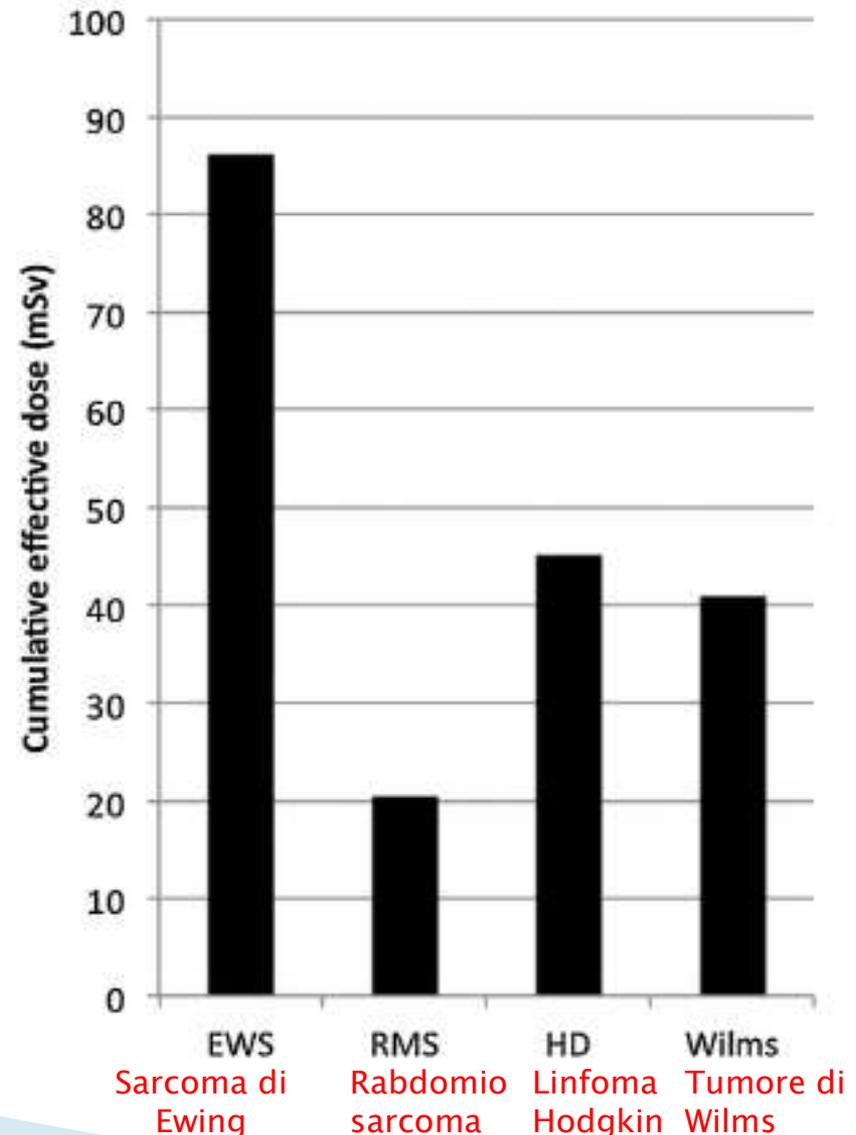


[Pediatri Blood Cancer](#). 2013 Aug;60(8):1253-60. Imaging in childhood cancer: a Society for Pediatric Radiology and Children's Oncology Group Joint Task Force report. [Weiser DA](#), [Kaste SC](#), [Siegel MJ](#), [Adamson PC](#).

DOSE CUMULATIVA DI RADIAZIONI A 5 AA DA DIAGNOSI

- ▶ stime basate su esposizioni da 4.1 mSv per singola TC in un b. di 10 anni

[Pediatr Blood Cancer](#). 2013 Aug;60(8):1253-60. Imaging in childhood cancer: a Society for Pediatric Radiology and Children's Oncology Group Joint Task Force report. [Weiser DA](#), [Kaste SC](#), [Siegel MJ](#), [Adamson PC](#).



COME “MINIMIZZARE” L’ESPOSIZIONE A RADIAZIONI IONIZZANTI?

TABLE I. Strategies for Minimizing Exposure to Ionizing Radiation From Pediatric Imaging Studies (Adapted From Ref. [88])

- ➔ Check if CT is the optimal imaging modality
 - Optimize equipment for pediatrics
 - Adjust exposure settings based on child size and organ(s) being imaged
 - ➔ Scan the smallest necessary area
 - ➔ Question if higher quality/resolution images are necessary
 - Follow ALARA principles
 - Review educational materials and quality assurance initiatives
-

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI MASSE IN BASE ALLA SEDE

Da Paolucci e Vecchi (modificata)

MASSE CRANICHE E CERVICALI NELL'INFANZIA

| | TUMORE PRIMITIVO | TUMORE METASTATICO | LESIONI BENIGNE |
|----------------------------|--|------------------------------|--|
| TESTA | | | |
| CRANIO | Istiocitosi CL Sarcoma osteogenico Tumori cerebrali | Neuroblastoma T. di Wilms | Ascesso Ematoma Cisti (congenite) |
| ORBITA | Retinoblastoma Rabdomiosarcoma Istiocitosi CL Glioma del n.ottico Teratoma Sarcoma di Ewig | Neuroblastoma Linfoma | Ematoma Cisti epidermoide Linfangioma |
| NASOFARINGE | Rabdomiosarcoma Linfoepitelioma Linfoma TeratoK Estensione neuroblastoma | | Polipi Papillomi Angiofibroma giovanile Teratoma Fibroma |
| SENI PARANASALI | Rabdomiosarcoma Linfoma Fibrosarcoma | | |
| OROFARINGE E CAVITA' ORALE | Linfoepitelioma Istiocitosi CL Rabdomiosarcoma Linfoma (tonsille) TeratoK Fibrosarcoma Ameloblastoma | | Linfangioma (lingua) Epulide (gengive) Tiroide ectopica (linguale) Granuloma (labbro) Cisti dermoide |
| GH. SALIVARI | T. Misto delle salivari K mucoepidermoide | Leucemia Linfoma | Parotite cronica Emangioma T. Di Warthin |

MASSE CRANICHE E CERVICALI NELL'INFANZIA

| | TUMORE PRIMITIVO | TUMORE METASTATICO | LESIONI BENIGNE |
|-----------------|---|--|---|
| COLLO | | | |
| LINFONODI | Linfoma | Neuroblastoma Rabdomiosarcoma K tiroideo K nasofaringeo Fibrosarcoma | Adenite infiammatoria |
| ALTRE STRUTTURE | Neuroblastoma Rabdomiosarcoma K tiroideo TeratoK | | Cisti dotto tireoglosso Cisti tasche branchiali Igroma cistico Adenoma tiroideo Cisti timica Teratoma Cisti epidermoide |

MASSE INTRATORACICHE NELL'INFANZIA

| | TUMORE PRIMITIVO | TUMORE METASTATICO | LESIONI BENIGNE |
|------------------------------|---|---|---|
| Parenchima polmonare | Carcinoide bronchiale Carcinoma anaplastico | T. Di Wilms Sarcoma di Ewing Sarcoma osteogenico T. Tiroidei Melanoma (amelanocitico) Rabdomiosarcoma Tumori ovarici Retinoblastoma Neuroblastoma T. epatici | Infezioni Adenoma bronchiale Amartoma |
| Mediastino anteriore | Linfoma Teratocarcinoma Timoma Carcinoma tiroideo | Leucemia | Iperplasia timica Teratoma Linfangioma Emangioma Gozzo retrosternale |
| Mediastino medio | Malattia di Hodgkin Linfoma Fibrosarcoma (bronchiale) | Malattia di Hodgkin Linfoma Leucemia Neuroblastoma Tumori testicolari | Adenite infiammatoria Cisti broncogena Amartoma linfoide angiomatoso Mixoma cardiaco Cisti pericardica |
| Mediastino posteriore | Neuroblastoma Neurofibrosarcoma | | Duplicazione intestinale Cisti neuroenterica Neurofibroma Emangioma |

MASSE ADDOMINALI NELL'INFANZIA

| | TUMORE PRIMITIVO | TUMORE METASTATICO | LESIONI BENIGNE |
|---------------------------------|---|--|--|
| INTRAPERITONEALI | | | |
| FEGATO | Epatoblastoma Carcinoma epatocellulare | T. Di Wilms Neuroblastoma T. ovarici | Malattie infiammatorie M. Metaboliche Cisti(intraepatiche) Ascessi Amartoma Emangioendotelioma Cisti del coledoco Adenoma |
| TRATTO GASTROINTESTINALE | Linfoma Carcinoma (colon) Carcinoide (appendice) Poliposi multipla familiare | | Polipi giovanili Emangioma Sdr. Di Peutz-Jeghers |
| MILZA | Linfoma | Leucemia | Malattie infiammatorie Malattie metaboliche Cisti epidermoide Pseudocisti Emangioma Amartoma |
| RETROPERITONEALI | | | |
| RENE | T. Di Wilms | Linfoma | Idronefrosi Rene multicistico Rene policistico Nefroma mesoblastico congenito Angiolipoleiomioma (sclerosi tuberosa) |
| SURRENE | Neuroblastoma K surrenalico | | Ganglioneuroma |
| LINFONODI | Linfoma | Tumori multipli | |
| ALTRI | Teratocarcinoma Neuroblastoma | | Teratoma Fetus in fetu |

MASSE PELVICHE NELL'INFANZIA

| | TUMORE PRIMITIVO | TUMORE METASTATICO | LESIONI BENIGNE |
|-----------------------|---|---------------------------|---|
| OVAIO | Teratocarcinoma Disgerminoma Carcinoma embrionale Linfoma Arrenoblastoma | Linfoma Leucemia | Teratoma Ginandroblastoma Cisti Cistadenoma Fibroma |
| TESTICOLO | Teratocarcinoma K embrionale Rabdomiosarcoma T. A cellule di Sertoli T. A cellule di Leydig | Linfoma Leucemia | Teratoma Adenoma a cell di Sertoli |
| UTERO E VAGINA | Rabdomiosarcoma K infantile Adenok | | Papilloma Polipi imenali Idrocolpo Idrometra |
| VESCICA | Rabdomiosarcoma Leiomiomasarcoma | | Leiomioma Neurofibroma Polipi infiammatori |
| SACRO-COCCIGE | Teratocarcinoma Neuroblastoma | | Ganglioneuroma Meningocele Lipoma |
| INTESTINO | Linfoma Carcinoma | | Ascesso appendicolare Masse fecali Polipi Duplicazione cistica |

MASSE DELLE ESTREMITA' E DEI TESSUTI MOLLI NELL'INFANZIA

| | TUMORE PRIMITIVO | TUMORE METASTATICO | LESIONI BENIGNE |
|----------------------|---|---|--|
| OSSO | Sarcoma osteogenico Sarcoma di Ewing Istiocitosi CL Linfoma (istiocitico) Condrosarcoma | Neuroblastoma Sarcoma osteogenico Sarcoma di Ewing Linfoma | Osteocondroma Encondroma Osteoma osteoide Cisti Epulide gigantomocellulare |
| LINFONODI | Linfoma | Rabdomiosarcoma Sarcoma delle parti molli | Adenite infiammatoria |
| TESSUTI MOLLI | Rabdomiosarcoma Fibrosarcoma Altri sarcomi Melanoma Neurofibrosarcoma | Neuroblastoma Linfoma Leucemia | Neurofibroma Emangioma Nevo pigmentato Lipoma Fibroma Linfangioma |

MARKERS TUMORALI nel bambino

- **α -fetoproteina (AFP)**
 - **Gonadotropine corioniche**
 - **Fosfatasi alcalina**
 - **Antigene carcinoembrionario (CEA)**
 - **Creatinchinasi**
 - **Ferritina**
 - **AVM**
 - **Catecolamine**
 - **LDH**
- 

SINDROMI SECONDARIE associate ai tumori ormono-secerenti

| Sindrome | Ormoni | Sintesi primaria | Produzione ectopica |
|------------------------------------|---------------|---|-------------------------------|
| Cushing | ACTH | Carcinoide | Neuroblastoma, feocromocitoma |
| Cushing | Cortisolo | Ca. surrenalico | |
| Pubertà precoce (entrambi i sessi) | Gonadotropine | Interessamento ipotalamico da tumori intracranici | Epatoblastoma, coriocarcinoma |
| Virilismo (femminile) | Androgeni | T. A cellule di Sertoli-Leydig (ovaio) | |
| Femminilizzazione (maschile) | Estrogeni | Tumore a cell. di Sertoli | |

ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI

- ▶ Mieloaspirato
 - ▶ Osteo-mielobiopsia
 - ▶ Puntura lombare (Leucemie e LnH)
 - ▶ Agoaspirato ecoguidato (*analisi citologica*)
 - ▶ Chirurgia incisionale (*analisi cito-istologica*)
 - ▶ Chirurgia escissionale (*analisi istologica*)
- 

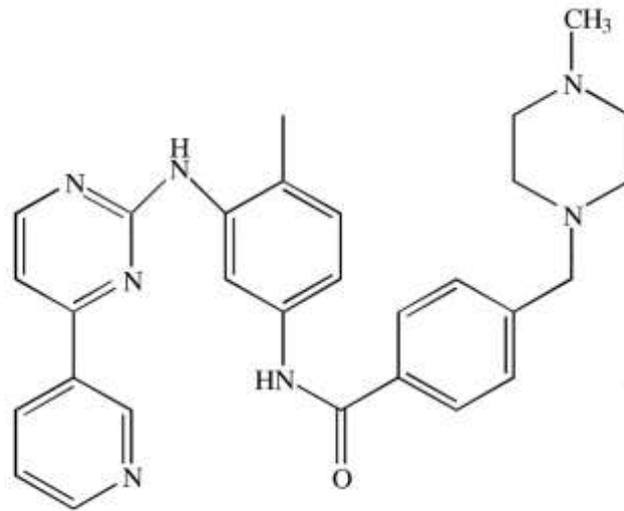
STRATEGIE DI TRATTAMENTO

- ▶ CHT sistemica e/o distrettuale (PL medicate – CHT intrarteriosa con Melphalan \pm Topotecan)
- ▶ Chirurgia escissionale/incisionale
- ▶ RT esterna: profilassi (LLA – LMA – LnH) – letto tumorale e/o metastasi
- ▶ RT metabolica (Neuroblastoma)
- ▶ Immunoterapia
- ▶ TMO allogenico–autologo
- ▶ Terapia differenziativa
- ▶ Terapia di supporto: prevenzione del dolore, terapia trasfusionale, antibiotica, con fattori di crescita emopoietici (per PMN/PLTs)

TERAPIA DIFFERENZIATIVA

- ▶ Il concetto di “TERAPIA DIFFERENZIATIVA” nasce dall’osservazione che, in numerosi tipi cellulari, il differenziamento e’ preceduto da una riduzione della crescita cellulare, seguita da un arresto della proliferazione. Si e’ quindi valutata la possibilita’ di creare un’ alternativa alla normale terapia citotossica, inducendo le cellule tumorali a differenziare, allo scopo di inibirne la proliferazione.
- ▶ Il differenziamento, infatti, può anche essere definito come **INVERSAMENTE PROPORZIONALE** alla capacità proliferativa da parte di una cellula, cioè maggiore sarà il grado di differenziamento raggiunto dalla cellula, minore sarà la sua capacità proliferativa

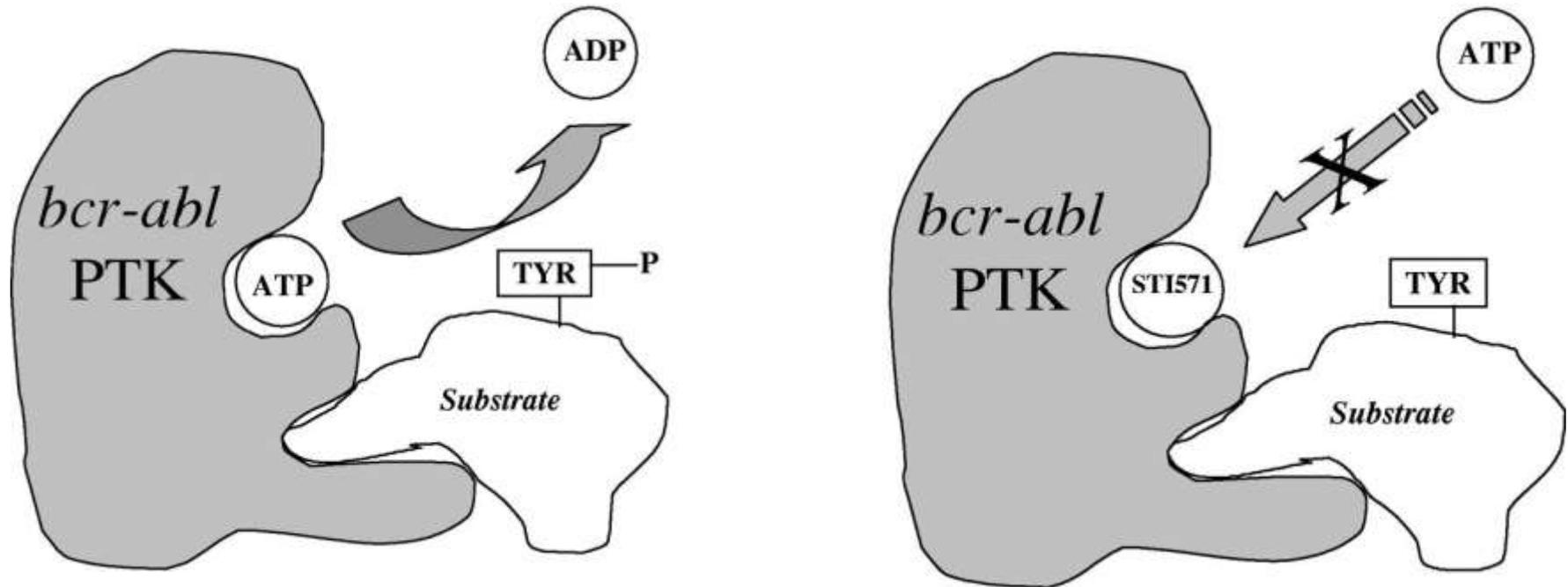
Glivec®



MECCANISMO D'AZIONE DEL GLIVEC

- Imatinib è un inibitore competitivo di alcune proteine ad attività tirosinocinasica, quali Abl, il recettore per il fattore di crescita di derivazione piastrinica β (PDGF-R β) e i prodotti del protooncogene c-KIT.
- Agisce unendosi al sito di legame dell'ATP con conseguente blocco della fosforilazione dei substrati, creando un arresto della cascata di segnale e aumentando il numero di cellule che entrano in apoptosi.

Meccanismo semplificato dell'azione del glivec (STI571) nella leucemia mieloide cronica



L'inibizione è di tipo allosterico con formazione di legami idrogeno tra il Glivec ed il sito attivo della *bcr-abl* PTK

Glivec è indicato per il trattamento di:

- ▶ pazienti adulti e pediatrici con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia (*bcr-abl*) positivo (*Ph+*) di nuova diagnosi, per i quali il trapianto di midollo osseo non è considerato come trattamento di prima linea;
- ▶ pazienti adulti e pediatrici con LMC *Ph+* in fase cronica dopo il fallimento della terapia con interferone-alfa, o in fase accelerata o in crisi blastica;
- ▶ pazienti adulti e pediatrici con leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA *Ph+*) di nuova diagnosi integrato con chemioterapia

IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA

.. settori presenti e futuri di ricerca e
applicazione clinica, anche in eta' pediatrica

LMA

- ▶ [Expert Rev Hematol](#). 2014 Apr;7(2):291–300
Hematopoietic stem cell transplantation and [immunotherapy for pediatric acute myeloid leukemia](#): an open challenge. [Lucchini G](#), [Bader P](#).

NEUROBLASTOMA

- ▶ Semin Cancer Biol. 2011 Oct;21(4):229–37. Immunology and immunotherapy of neuroblastoma. Seeger RC.
- ▶ Discov Med. 2013 Dec;16(90):287–94. Advances in **chimeric antigen receptor immunotherapy for neuroblastoma.** Heczey A¹, Louis CU.

Grazie per l'attenzione !

