

open access journal

hematology reports

eISSN 2038-8330 | www.hematologyreports.org

XLIII Congresso Nazionale AIEOP

Bologna, 27|29 Maggio 2018

ABSTRACT BOOK

HEMATOLOGY REPORTS

ISSN 2038-8322 - eISSN 2038-8330

Editor-in-Chief

Giovanni Martinelli, Italy

Associate Editors

Francesca Palandri, Italy

Giorgia Simonetti, Italy

Elena Tenti, Italy

Board Members

Giuliana Alimena, Italy

Massimo Breccia, Italy

David Dingli, USA

Muller Fabbri, USA

Mario Federico, USA

Francesca Gualandi, Italy

Jean-Luc Harousseau, France

Karl-Anton Kreuzer, Germany

Ilaria Iacobucci, Italy

Hans E. Johnsen, Denmark

DeLong Liu, USA

Lucio Luzzatto, Italy

Taira Maekawa, Japan

Anne F. McGettrick, Ireland

Ruben Mesa, USA

Marco Montillo, Italy

Markus Raderer, Austria

Manuela Schmidinger, Austria

Evangelos Terpos, Greece

Elisabeth Walsby, UK

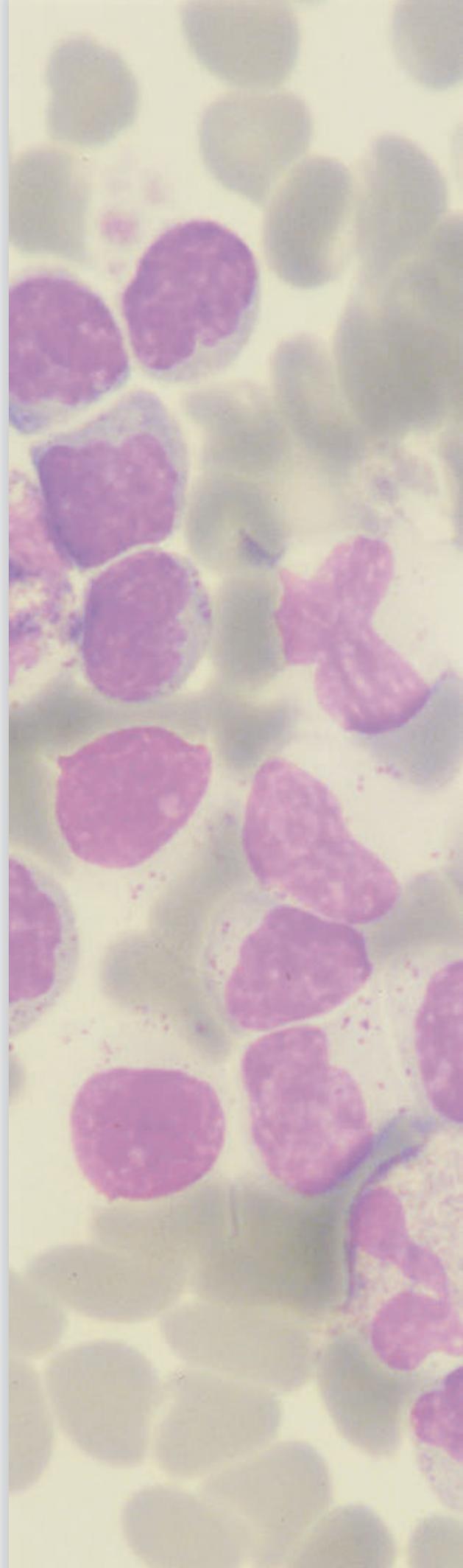
Editorial Staff

Emanuela Fusinato, Managing Editor

Cristiana Poggi, Production Editor

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support





HEMATOLOGY REPORTS

is published by PAGEPress Publications.

The journal is completely free online at www.pagepress.org/hr
Publishing costs are offset by a publication fee charged to authors.

For more information
and manuscript submission:
www.pagepress.org/hr

Copyright Information

All works published in PAGEPress journals are subject to the terms
of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License
(CC BY-NC 4.0) unless otherwise noted.

Copyright is retained by the authors.
Any non-commercial reuse is permitted if
the original author and source are credited.

Correspondence

Our publishing offices are located
in via A. Cavagna Sangiuliani 5, 27100 Pavia, Italy.
Our telephone number is +39.0382.464340
and our fax number is +39.0382.34872.
E-mail: info@pagepress.org

All PAGEPress journals are Open Access.
PAGEPress articles are freely available online and deposited
in a public archive immediately upon publication.

XLIII

Congresso Nazionale

Bologna

Royal Hotel Carlton



27 Maggio
AIEOP incontra FIAGOP

28-29 Maggio
CONGRESSO AIEOP

INDICE

MEDICI

Best abstracts.....	1
Comunicazioni orali	5
Poster.....	11
Dati per letti	83
Relazioni	95

INFERMIERI

Comunicazioni orali	99
Poster.....	107
Relazioni	113

AIEOP IN LAB

Comunicazioni orali	115
Poster.....	123

Indice degli autori	138
---------------------------	-----

Con il contributo non condizionato di

neovii



MEDICI - Best abstracts

B001

ESSERE MADRI DOPO UN TUMORE IN ETÀ PEDIATRICA. ESPERIENZA DELL'ISTITUTO G. GASLINI DI GENOVA

M. Muraca¹, L. Amoroso², C. Manzitti², R. Haupt¹, S. Menoni¹

¹UOSD Epidemiologia Biostatistica e Comitati, Istituto G. Gaslini, ²UOC Oncologia, Istituto G. Gaslini

INTRODUZIONE: Gli attuali protocolli chemioterapici e il miglioramento delle tecniche chirurgiche e radioterapiche hanno aumentato le aspettative di vita delle bambine affette da patologie neoplastiche. La popolazione di donne in età fertile guarite da tumore è quindi aumentata negli ultimi anni.

MATERIALI E METODI: Abbiamo analizzato retrospettivamente, mediante questionario, quante donne di età >18 anni, in follow-up da più di 5 anni, trattate per tumore solido in età pediatrica, avessero avute gravidanze.

RISULTATI: Sono stati inviati 563 questionari e dall'analisi dei 425 questionari ricevuti, 131 donne hanno avuto almeno una gravidanza, di queste 124 naturali, 6 con tecniche di inseminazione e 2 non note. Delle 124 gravidanze naturali, 77 sono state portate a termine con 75 feti sani e 2 deceduti, 21 interrotte volontariamente, 19 interrotte da aborto spontaneo e di 7 gravidanze non abbiamo dettagli. Queste donne, all'età media di 7 anni

erano state trattate con sola chirurgia in 19 casi, con sola chemioterapia in 77 casi, con chemioterapia e radioterapia in 50 casi e 6 pazienti erano state sottoposte a trapianto (3 autologo/3 allogenico).

CONCLUSIONI: Le attuali strategie terapeutiche e la maggior attenzione rivolta alla preservazione della fertilità permette alle bambine guarite da tumore di essere madri in età fertile.

B002

PROFILO FARMACOCINETICO DELLA PEG-ASP IN BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA TRATTATI NELLA FASE DI INDUZIONE DEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM-ALL 2009

C. Matteo¹, A. Colombini², D. Silvestri³, T. Ceruti¹, V. Conter², F. Falcetta¹, D. Zanta², E. Barisone⁴, T. Casini⁵, L. Lo-Nigro⁶, C. Micalizzi⁷, R. Parasole⁸, M. Provenzi⁹, M. Zecca¹⁰, L. Vinti¹¹, M.G. Valsecchi³, M. Zucchetti¹, C. Rizzari²

¹Dipartimento di Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche M. Negri - IRCCS, ²Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza, ³Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca, Monza

INTRODUZIONE: La PEG-ASP è stata utilizzata nel protocollo AIEOP-BFM-ALL-2009 come prodotto di

prima linea. L'attività del farmaco è stata sottoposta a monitoraggio farmacologico serico. Viene qui descritto il profilo farmacocinetico della PEG-ASP limitatamente alla fase di induzione del protocollo.

METODI: La PEG-ASP è stata somministrata e.v. in due ore alla dose di 2500 U/m² nei giorni 12 e 26. Sono stati analizzati campioni prelevati nei giorni 19, 26, 33, 40 e 45. L'attività è stata misurata mediante test enzimatico (MAAT test -MEDAC-). L'analisi farmacocinetica è stata condotta tramite software NCPKAv2.7 sviluppato in MAT-LAB.

RISULTATI: Sono risultati disponibili per l'analisi 2660 campioni ottenuti da 440 pazienti. La farmacocinetica della PEG-ASP risulta descritta secondo modello bifasico con stima media della clearance nella popolazione di 0,138±0,047 L/day/m², variabilità interindividuale del 34,3% ed aumento dell'eliminazione di PEG-ASP correlata col tempo trascorso post-dose. I valori di attività (media±SD) erano 1386±394, 777±317, 1893±712, 934±405 e 387±266 U/L ai giorni 19, 26, 33, 40 e 45, rispettivamente. Il valore ottimale ≥100 U/L è stato riscontrato nel 97% dei casi 14 gg dopo la somministrazione di qualunque delle due dosi e nel 90% al giorno 45 (quindi 19 giorni dopo la seconda dose).

CONCLUSIONI: La clearance di PEG-ASP è caratterizzata da una fase principale lenta, dovuta alla sua struttura coniugata, cui subentra una fase rapida di decadimento di attività dovuta verosimilmente al rilascio dell'ASP nativa. Nella fase di terapia studiata, i livelli di attività a 14 gg sono risultati adeguati in oltre il 97% della popolazione esaminata.

B003

SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'INFUSIONE DI CTL ANTI-LEUCEMIA PER LA PREVENZIONE/ TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA LEUCEMICA IN PAZIENTI AD ALTO RISCHIO DOPO TRAPIANTO APOLOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

I. Turin¹, F. Ferulli¹, M. Tanzi¹, E. Montini¹, G. Acquafredda¹, L. Iozzi², C. Lavarello², G. Giorgiani², P. Comoli¹, A. Moretta¹, R. Maccario¹, G. Basso³, F. Locatelli^{4,5}, M. Zecca², D. Montagna^{1,5}

¹Laboratorio Immunologia e Trapianti/Cell Factory, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, ²Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, ³Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova, ⁴Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁵Università degli Studi di Pavia

Dati preliminari hanno dimostrato che il trattamento con CTL anti-leucemia, prodotti secondo l'approccio da noi messo a punto, ha consentito di raggiungere remissione stabile di malattia con follow-up >4 anni in due pazienti affetti da LLA e LMA, recidivati precocemente dopo trapianto aploidentico (aplo-TCSE). Dal maggio 2016, dopo autorizzazione AIFA, abbiamo arruolato 6 pazienti (di cui 4 trattati) in protocolli per la prevenzione o trattamento della recidiva leucemica dopo aplo-TCSE con

dosi scalari di CTL (da 10⁴/kg a 8x10⁶/kg) o (10-40x10⁶/kg), rispettivamente. Pz#1LLA con MRD positiva al trapianto, ha ricevuto 12 infusioni, ed è in remissione completa a 20 mesi da TCSE e a 7 dall'ultima infusione. I rimanenti 3 pazienti sono recidivati durante il trattamento: i pz#2LLA e #4LMA dopo 2 infusioni, il pz#3LLA dopo 10 infusioni. Sono stati pertanto arruolati nel protocollo della recidiva. Il pz#2LLA, con recidiva midollare e lesioni epatiche e renali ha raggiunto remissione morfologica, chimerismo completo, scomparsa delle lesioni epato-renali; è deceduto per recidiva extramidollare e insufficienza multi-organo. Pz#3LLA, recidiva extramidollare e midollare; ha ricevuto 17 infusioni (10 scalari, 7 ad alte dosi). È in remissione morfologica, con MRM molecolare non quantificabile. Pz#4LMA, recidiva midollare a 8 mesi da aplo-TCSE, ha ricevuto 11 infusioni (2 scalari, 9 alte dosi); è in remissione citofluorimetrica da 6 mesi a 20 mesi da aplo-TCSE.

I risultati ottenuti dimostrano che le infusioni sono state ben tollerate, non hanno dato effetti collaterali compresa l'insorgenza di GVHD e che CTL anti-leucemia possono essere efficaci nel controllo della recidiva leucemica.

B004

SCREENING NEONATALE PER LA MALATTIA DREPANOCITICA: I RISULTATI DEL PROGRAMMA MULTICENTRICO PADOVA-MONZA SOSTENGONO LO SCREENING UNIVERSALE IN ITALIA

R. Colombatti¹, M. Martella¹, L. Cattaneo², G. Viola¹, A. Cappellari¹, C. Bergamo¹, S. Azzena¹, E. Baraldi³, B. Dalla-Barba³, U. Trafojer³, P. Corti², M. Uggeri², A. Biondi², G. Basso¹, C. Zorloni², P. Tagliabue², M. Bracchi², N. Masera², L. Sainati¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera, Università di Padova, Padova, Italia, ²Clinica Pediatrica, Università degli studi Milano-Bicocca-Fondazione MBM, Monza, ³Unità di Nido e Patologia neonatale, Azienda Ospedaliera, Università di Padova, Padova, Italia

INTRODUZIONE: La malattia Drepanocitica (MD) ha elevata mortalità nei primi anni di vita. La diagnosi precoce attraverso lo screening neonatale (SN) consente l'attuazione tempestiva di misure preventive. In Italia non esiste un programma nazionale di SN per la MD e sono necessari ulteriori dati per influenzare le politiche sanitarie nazionali.

SCOPO: Valutare la fattibilità e l'efficacia di uno SN universale multicentrico; determinare l'epidemiologia della MD nelle aree di Padova e Monza.

METODI: Le carte Guthrie per l'analisi HPLC sono state raccolte dai neonati, dopo consenso informato delle madri. Le analisi sono state eseguite nel laboratorio di Padova. Il test di conferma (genetica molecolare) è stato eseguito per campioni positivi all'HPLC. Risultati Per 5439/5466 neonati sono stati ottenuti i consensi: 65% italiani, 9% di coppie miste, 26% immigrati. 60 (1.1%) erano positivi per variante emoglobinica: 4 HbSS (0,07%), 37 HbSA (0,68%), 19 altre varianti (0,34%). Rispetto ad altri programmi di SN, abbiamo un'incidenza

simile di affetti e portatori HbS (Figura 1 A e B). I pazienti con MD erano tutti africani, mentre i portatori HbS e di altre varianti erano rispettivamente: 15% e 23% caucasici (italiani e albanesi); 10% e 47% dal Nord Africa, India e Sud America

CONCLUSIONI: I risultati dimostrano la fattibilità dello SN multicentrico per la MD; forniscono dati epidemiologici per due aree dell'Italia settentrionale; confermano la raccomandazione europea di uno SN universale per la MD in Italia per l'alta incidenza di pazienti/portatori, alta percentuale di portatori caucasici/non dell'Africa subsahariana, non identificabili in screening mirati.

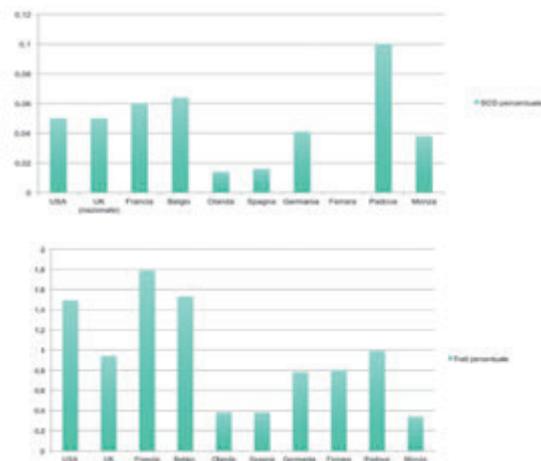


Figure 1A e 1B. Incidenza di pazienti con MD e portatori HbS in programmi di screening universale in Europa e in USA.

B005

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE E RISCHIO ONCOLOGICO: L'ESPERIENZA DELLA CLINICA PEDIATRICA DI BRESCIA

M. Maffei¹, C. D'Ippolito¹, L.D. Notarangelo¹, F.R. Schumacher¹, A. Soresina², F. Porta¹

¹Unità di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, ²Immunologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili di Brescia

Le immunodeficienze primitive (PID) si caratterizzano per la ricorrenza di infezioni e per un aumentato rischio di patologie maligne, conseguente a una ridotta sorve-

glianza immunologica contro le cellule cancerogene e i virus oncogeni. Abbiamo analizzato l'incidenza di tumori nella nostra casistica di pazienti affetti da PID che comprende 690 casi dal 1990 a oggi. Di questi, 25 pazienti (3.6%) hanno sviluppato un tumore. Dei 25 pazienti, 8 pazienti erano affetti da immunodeficienza comune variabile (CVID), 5 da immunodeficienza combinata (CID), 3 da Atassia-telangectasia (AT), 2 da Hermansky-Pudlak di tipo 2 (HPS2), 2 da agammaglobulinemia X recessiva (XLA), 2 dalla sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS), 2 da sindrome da Iper IgE (HIES), 1 da immunodeficienza combinata grave (SCID). L'età di diagnosi di tumore è stata variabile da 1 a 52 anni, con una media di 19.6 anni. L'intervallo di diagnosi di immunodeficienza e tumore è breve, (spesso <1 anno) tra la diagnosi di SCID/CID e la successiva comparsa di cancro. In due casi di CID il tumore è stato diagnosticato ancor prima dell'immunodeficienza sottostante, costituendone l'esordio. Per la maggior parte erano neoplasie ematologiche (22 casi, 66.67%), con una minoranza di tumori solidi (11 casi, 33.33%). In particolare, i linfomi non Hodgkin sono stati i più frequenti (16/33; 48.48%). In totale sono deceduti 12 pazienti (48%), il tumore è stato la principale causa di morte (7 casi). Perciò abbiamo creato un subregistro a livello europeo all'interno del gruppo ESID per definire una casistica europea e conoscere e curare meglio questi tumori.

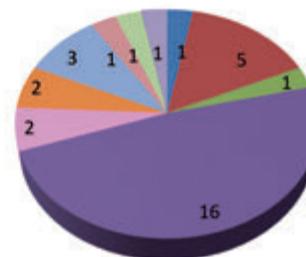
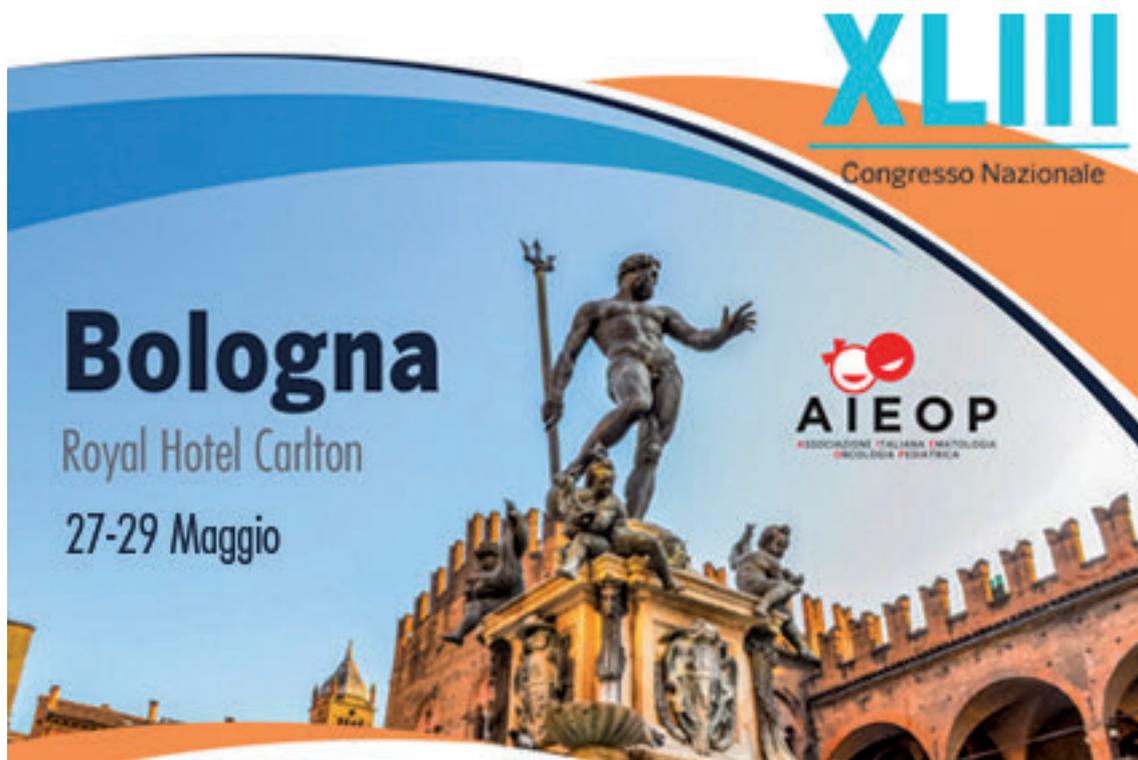


Figura 1.



MEDICI - Comunicazioni orali

CO001

STUDIO DI FASE I PEDIATRICO CON LAROTRECTINIB, INIBITORE SELETTIVO DELLA FAMIGLIA DEI RECETTORI TRK (TROPOMYOSIN RECEPTOR KINASE)

L. Bergamaschi¹, T.W. Laetsch², S. Chiaravalli¹, N. Puma¹, E. Barzanò¹, M.C. Cox³, S.G. DuBois⁴, A. Ferrari¹, M. Casanova¹

¹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy, ²University of Texas Southwestern Medical Center/Children's Health, Dallas, TX, USA, ³Loxo Oncology, Inc, South San Francisco, CA, USA, ⁴Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, MA, USA

Trascritti di fusione di NTRK, tipici del fibrosarcoma infantile, sono presenti in una piccola percentuale di neoplasie pediatriche e dell'adulto. Larotrectinib è il primo inibitore selettivo di TRKA, B e C in sviluppo clinico. Questo studio di fase I internazionale arruola pazienti pediatrici affetti da tumori solidi refrattari. Larotrectinib viene somministrato continuativamente per os due volte al giorno. Complessivamente sono stati arruolati 24 pazienti (17 con traslocazioni di TRK), di età mediana 4.5 anni, con varie istologie (inclusi 8 fibrosarcomi infantili, 7 altri sarcomi, 2 carcinomi papillari della tiroide). La dose raccomandata per la fase 2 è stata definita

100mg/mq 2 volte al giorno (massimo 100mg/dose). Gli eventi avversi più comuni sono stati rialzo delle transaminasi, vomito e neutropenia. Non si sono verificati eventi di grado 4/5. Nessuna risposta è stata osservata nei pazienti senza traslocazioni di TRK. Nei pazienti con traslocazioni la percentuale di risposta è stata 93% (27% completa). Con un follow-up mediano di 6.5 mesi, 14/17 pazienti con traslocazione sono ancora in trattamento. Due sono stati operati dopo una risposta, 1 ha sviluppato resistenza al farmaco. Il primo paziente trattato in Italia, un ragazzo di 13 anni affetto da fibrosarcoma infantile recidivato con voluminose localizzazioni di malattia addominale dopo plurime linee di chemioterapia, ha ottenuto remissione completa dopo soli 2 cicli, ancora mantenuta dopo 8 mesi di trattamento. In conclusione, Larotrectinib ha mostrato efficacia in pazienti pediatrici affetti da neoplasie con traslocazioni di NTRK e un profilo di tossicità favorevole.

CO002

IMMUNOTERAPIA ADOTTIVA BASATA SU CELLULE T SPECIFICHE PER IL "CANCER-TESTIS-ANTIGEN" PRAME IN PAZIENTI CON MEDULLOBLASTOMA

D. Orlando¹, E. Miele¹, B. De Angelis¹, M. Guercio¹, I. Boffa¹, M. Sinibaldi¹, A. Po², I. Caruana¹, L. Abballe³, A. Carai⁴, S. Caruso¹, A. Camera¹, A. Moseley⁵, R.S. Hagedoorn⁶, M.H.M. Heemskerk⁶,

F. Giangaspero^{7,8}, A. Mastronuzzi¹, E. Ferretti^{3,8},
F. Locatelli^{1,9}, C. Quintarelli^{1,10}

¹Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genetica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ²Dipartimento di Medicina Molecolare, Università della Sapienza di Roma, Roma Italia, ³Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università della Sapienza di Roma, Roma Italia, ⁴Dipartimento di Neuroscienze e Neuroabilitazione, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ⁵Bellicum Pharmaceuticals, Inc. Houston, Texas USA, ⁶Dipartimento di Ematologia, Centro Medico dell'Università di Leiden, Leiden, Olanda, ⁷Dipartimento di Radiologia, Oncologia e Patologia, Università della Sapienza di Roma, Roma Italia, ⁸Neuromed, Istituto Neurologico Mediterraneo Pozzilli, Pozzilli, Italia, ⁹Dipartimento Di Scienze Pediatriche, Università di Pavia, Pavia, Italia, ¹⁰Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Il Medulloblastoma (MB) è il tumore cerebrale più frequente dell'età pediatrica, caratterizzato in alcuni subset da prognosi severa. L'antigene PRAME è sovra-espresso in pazienti affetti da MB, con una significativa correlazione tra i livelli di espressione di PRAME e ridotta sopravvivenza a 5 anni (29.1±18.3 mesi per pazienti ad alta espressione vs 59.4±47.5 mesi per pazienti a bassa espressione di PRAME; p=0.0004). Quindi PRAME è considerabile un ottimo candidato per un approccio immunoterapico. A tal fine, abbiamo ingegnerizzato linfociti T con un TCR- specifico per un peptide derivato da PRAME, in frame con il gene suicida Caspasi9 inducibile (iC9). I linfociti T PRAME-TCR+ sono stati caratterizzati *in vitro* per il riconoscimento e l'attività citotossica verso cellule neoplastiche HLA-A*002+ derivate da pazienti affetti da MB. Inoltre, abbiamo ottimizzato un modello murino ortotopico d'impianto intracranico (i.c.) di cellule umane di MB. I topi sono stati operati per l'impianto i.c. delle cellule MB e, all'attecchimento del tumore, sono stati trattati con un'unica infusione intravenosa sistemica (i.v.) di cellule T di controllo o PRAME-TCR+. I modelli *in vivo* hanno dimostrato un significativo controllo tumorale, associato a significativa infiltrazione delle cellule T all'interno del tumore, ma non in altri distretti encefalici. Infine, abbiamo dimostrato che l'agente dimerizzante AP1903, somministrato intraperitonealmente, è in grado di superare la barriera ematoencefalica, e di eliminare le cellule T geneticamente modificate, a dispetto della loro localizzazione intracerebellare. Questi dati confermano che una terapia adottiva con cellule T PRAME-TCR+ può rappresentare una valida opzione terapeutica nell'ambito dei MB.

CO003

IL CIMT (CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS) E LA FMD (FLOW MEDIATED DILATION) COME MARKER DI DANNO ENDOTELIALE NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (ALLO-TCSE)

T. Papaleo¹, T. Belotti¹, R. Rondelli¹, R. Mauro²,

M. Brighenti¹, R. Masetti¹, E. Legnani¹, A. Prete¹,
A. Stella², A. Pession¹

¹Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", UO Pediatria, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna, Bologna, ²Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna, Bologna

INTRODUZIONE: I pazienti sottoposti ad allo-TCSE sono esposti ad un danno endoteliale diffuso che correla con lo sviluppo di complicanze quali GvHD, VOD e PRES. **OBIETTIVI:** Rilevare cIMT e FMD mediante ecocolor-doppler arterioso in 23 pazienti pediatrici sottoposti ad allo-TCSE al fine di valutare la predittività di danno endoteliale.

METODI: Dal 2016 al 2017 sono stati arruolati 23 pazienti sottoposti ad allo-TCSE. Il cIMT telediastolico è stato ottenuto come media dei valori del cIMT delle porzioni comune distale, interna prossimale e biforcazione delle carotidi di destra e sinistra, poi confrontato con 27 controlli sani. La FMD dell'arteria brachiale è stata calcolata come dilatazione percentuale del diametro basale dopo uno stimolo ischemico, poi comparata con i valori normali per sesso e per età.

RISULTATI: Nei pazienti sono stati rilevati valori significativamente più elevati di PAS (104.43 vs 99.18 mmHg, p=0.04), PAD (65.56 vs 56.37 mmHg, p<0.001), PAM (78.52 vs 70.64 mmHg, p=0.001), cIMT medio (0.64 vs 0.55 mm, p<0.004), cIMT max (0.84 vs 0.60 mm, p=0.00). Il confronto della FMD dei pz (3.96%,-4.23% -15.91%) con i dati riportati in letteratura (8,44%, 6.67% -10.24%) (Hopkins et al,2015) evidenzia una ridotta dilatazione percentuale ed in taluni casi un restringimento paradossale del diametro basale.

CONCLUSIONI: I dati ottenuti evidenziano un'alterazione significativa del cIMT e della FMD nei pazienti pediatrici sottoposti ad allo-TCSE e suggeriscono la validità di queste metodiche nella valutazione morfo-funzionale dell'endotelio. La misura in cui queste alterazioni correlino con uno sviluppo di malattia cardiovascolare sarà da dimostrare nei long-term survivors.

Tabella 1.

Pa.	Sex	Age	Stage	CRP	Topo	Controlli	Standard Error	Caratteristiche TCR	IMT medio (mm)	FMD (%)
1	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
2	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
3	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
4	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
5	F	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
6	F	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
7	F	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
8	F	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
9	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
10	F	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
11	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
12	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
13	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
14	F	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
15	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
16	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
17	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
18	F	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
19	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
20	F	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
21	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
22	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96
23	M	10	1	0.1	1	Standard, Terapia, Radioterapia	0.05	CD4+CD8+/-	0.57	3.96

CO004

DECORSO CLINICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA (NB)STADIO 1 DOPO RECIDIVA

S. Sorrentino¹, A.R. Gigliotti², M. Conte¹, G. Erminio²,

A. Tondo³, E. Viscardi⁴, R. Luksch⁵, A. Castellano⁶, P. D'Angelo⁷, S. Ruotolo⁸, A. Di-Cataldo⁹, A. Caroleo¹, A. Garaventa¹

¹UOC Oncologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, ²UOSD Epidemiologia, biostatistica e comitati, Istituto Giannina Gaslini, ³UO Oncoematologia pediatrica, Ospedale Meyer, ⁴Clinica Oncoematologica, Ospedale di Padova, ⁵UO Pediatria Oncologica, Istituto Nazionale Tumori, ⁶UO Oncologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù, ⁷UO Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Civico Di Cristina, ⁸UO Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, ⁹UO Oncoematologia Pediatrica, Policlinico di Catania

INTRODUZIONE: La prognosi dell'NB stadio 1 è generalmente eccellente. L'obiettivo di questo lavoro è descrivere le recidive in questa popolazione.

RISULTATI: Nel registro italiano neuroblastoma (RINB) sono stati inseriti dal 1979 al 2012, 587 casi con NB stadio 1 (17% dell'intera casistica). Di questi, 49 (8,3%) hanno presentato una recidiva: locale in 18 casi, metastatica in 18 e combinata in 13. La media e la mediana alla recidiva sono state rispettivamente di 10.7 e 5.8 mesi; in particolare 13.3 e 9.7 mesi per le recidive localizzate, 8.1 e 4.3 mesi per le metastatiche e 11.2 e 8.3 mesi per le combinate. 34 (69%) sono recidive precoci (<12mesi) di cui 11 localizzate, 14 metastatiche e 9 combinate, e 15 (31%) tardive (>12mesi) di cui 7 localizzate, 4 metastatiche e 4 combinate. In 10 casi (20%) era presente amplificazione di MYCN; di questi 8 (80%) hanno sviluppato una recidiva precoce (in 3 locale, in 3 metastatica e in 2 casi combinata). La delezione dell'1p era presente in 10 casi, 2 dei quali (20%) sono poi recidivati precocemente (in 4 locale, in 3 metastatica e in 2 casi combinata). 18/49 sono deceduti (37%): con una mediana di 25 mesi dalla recidiva per i 7/18 con recidiva locale, 16.9 mesi per i 6/18 con recidiva metastatica e 15.2 mesi per i 5/13 con recidiva combinata. 8/10 pazienti con MycN amplificato sono morti dopo una mediana di 9.3 mesi dalla recidiva. Dei 538 pazienti non recidivati, 7 (1.3%) avevano MycN amplificato e nessuno di questi è deceduto.

CONCLUSIONI: Nello stadio 1 l'evento recidiva si verifica raramente. Tuttavia, quando presente, è in genere precoce e metastatico. La presenza di amplificazione di MYCN è un fattore prognostico importante e giustifica un trattamento più aggressivo in questi pazienti.

CO005

FIBROSARCOMA CONGENITO INFANTILE: VERSO UNA RIDEFINIZIONE MORFOLOGICA DOPO LA CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE

A. Zin¹, C. Salgado², L. Santoro³, G. Bisogno⁴, R. Alaggio^{2,5}

¹Istituto di Ricerca Pediatrica "Città della Speranza", Padova, ²Department of Pathology Children's Hospital of Pittsburgh, Università di Pittsburgh, USA, ³Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova, ⁴Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova,

⁵Dipartimento di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Padova

Il Fibrosarcoma Congenito Infantile (CIF) è un tumore raro con grado di malignità intermedio e dalla prognosi buona. In letteratura viene riportata una morfologia estremamente variabile e geneticamente è spesso caratterizzata dalla presenza del trascritto di fusione ETV6-NTRK3. Il nostro obiettivo è ridefinire le caratteristiche morfologiche dei CIF ETV6-NTRK3+ e delle altre entità. Abbiamo rivisto 40 casi di CIF arruolati in Italia negli ultimi 20 anni secondo l'attuale Classificazione OMS dei tumori dei tessuti molli e dell'osso. Tutti i tumori sono stati analizzati mediante RT-PCR per ETV6-NTRK3 e quelli negativi anche per TPM3-NTRK1 e per la duplicazione in tandem dell'esone 16 del gene BCOR (BCOR-ITD). Abbiamo identificato la traslocazione ETV6-NTRK3 in 29, TPM3-NTRK1 in 3, BCOR-ITD in 6 e in 2 casi nessuna alterazione. La morfologia dei tumori ETV6-NTRK3+ comprende cellule ovali (25% dei casi) e cellule allungate (87,5%) organizzate in fascicoli/fogli in stroma prevalentemente fibroso o scarso. I 2 due tumori negativi sono indistinguibili dai CIF, mentre i TPM3-NTRK1+ mostrano cellule assottigliate in fasci allungati, con atipia citologica minima e lieve ipercromasia. I 6 BCOR-ITD positivi sono stati riclassificati come indifferenziati/PMMTI e mostrano una densità di cellule fusate e/o rotonde, con necrosi focale. Il 73% dei CIF valutati sono ETV6-NTRK3+ e la loro morfologia è meno variabile di quanto osservato in passato: fasci di miofibroblasti allungati frequentemente perivascolari. I PMMTI mostrano spesso delle aree a piccole cellule, riportate precedentemente nei CIF. I TPM3-NTRK1+ vanno considerati come parte del gruppo dei CIF e da trattare come tali.

CO006

SICUREZZA ED EFFICACIA DELLA TERAPIA GENICA CON LENTIGLOBIN NELLA -TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE (TDT) IN PAZIENTI CON GENOTIPO NON- 0/ 0: RISULTATI AD INTERIM DEGLI STUDI HGB-204 (NORTHSTAR) E HGB-207 (NORTHSTAR-2)

F. Locatelli¹, M.C. Walters², J.L. Kwiatkowski³, J.E.J. Rasko⁴, S. Hongeng⁵, G.J. Schiller⁶, J. Porter⁷, M. Sauer⁸, A. Thrasher⁹, I. Thuret¹⁰, E. Yannaki¹¹, H. Elliot¹², B. Deary¹², M. Gayron¹², A. Ramirez-Santiago¹², A.A. Thompson¹³

¹Department of Pediatric Hematology and Oncology, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy, ²Blood and Marrow Transplant Program, Division of Hematology/Oncology, UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, USA, ³Division of Hematology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, United States, ⁴Institute of Haematology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney Medical School, University of Sydney, Camperdown, Australia, ⁵Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand, ⁶David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, United States, ⁷Department of Haematology, University College

London Hospitals, London, United Kingdom, ⁸Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany, ⁹Molecular Immunology Unit, UCL Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom, ¹⁰Hématologie pédiatrique, Hôpital de la Timone, Marseille, France, ¹¹Gene and Cell Therapy Center, George Papanikolaou General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, ¹²Bluebird bBio, INC, ¹³Division of Hematology, Oncology & Stem Cell Transplant, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, United States

Il Drug Product (DP) LentiGlobin contiene Cellule Staminali Ematopoietiche (CSE) CD34+ trasdote *ex vivo* con il vettore lentivirale BB305 codificante il gene della -globina con mutazione T87Q (HbAT87Q). Gli studi Northstar (NCT01745120) e Northstar-2 (NCT02906202) valutano l'efficacia del LentiGlobin in pazienti con -Talasemia Trasfusione-Dipendente (TDT). I pazienti sono mobilizzati per la raccolta delle CSE, condizionati con busulfan e infusi con le cellule trasdote. Pazienti TDT non- 0/0 sono stati trattati negli studi Northstar (N=10) e Northstar-2 (N=3) (follow-up mediano [min-max]: 23 [15-38] e 3 [2-6] mesi rispettivamente; giugno 2017). Il profilo di tossicità è risultato coerente con il condizionamento mieloablativo; non sono state osservate graft failure, eventi avversi di grado ≥ 3 dovuti al DP, decessi, eventi di dominanza clonale o replicazione del lentivirus. In Northstar, 8/10 pazienti sono risultati liberi da trasfusione per 27.1 mesi in media (min-max 12.5-35.2) con emoglobina (Hb) totale, HbAT87Q, e VCN periferico rispettivamente di 9.3-13.7g/dL, 3.6-9.6g/dL e 0.1-1.0 all'ultima visita. 6/8 pazienti sono risultati trasfusione-indipendenti (liberi da trasfusione per ≥ 12 mesi, con Hb media ≥ 9 g/dL). I due pazienti ancora in regime di trasfusione hanno evidenziato una riduzione delle trasfusioni/anno del 30% e 94%. Grazie al manufacturing migliorato, in Northstar-2 (N=6) i valori mediani (min-max) di DP VCN per lotto e %CD34+ trasdote per lotto risultano più elevati vs Northstar (N=10) rispettivamente: 3.0 (2.4-4.0) vs 0.7 (0.3-1.1) e 77% (53-90) vs 29% (17-44). Nel paziente con 6 mesi di follow-up, si riscontrano Hb totale, HbAT87Q e VCN periferico rispettivamente: 13.3 g/dL; 9.5 g/dL; 3.4 rispettivamente.

CO007

TRATTAMENTO CONTINUATIVO CON FATTORE DI CRESCITA DEI NEUTROFILI (G-CSF) vs TRAPIANTO DI MIDOLLO (TMO) NELLA NEUTROPENIA CONGENITA GRAVE (NCG) ELANE MUTATA

F. Fioredda¹, F. Pierrì¹, M. Lanciotti¹, S. Zanardi^{2*}, B. Gaspar^{3*}, P. Ancliff⁴, M. Bierings⁵, G. Ozturk⁶, O. Smith⁷, P. Veys⁸, P. Ljungman⁹, R. Peffault-De-Latour¹⁰, R. Or¹¹, R. Wynn¹², K. Kalwak¹³, G. Russo¹⁴, F. Tucci¹⁵, C. Favre¹⁵, C.M. Knoll¹⁶, B. Martire¹⁷, C. Bellanne-Chantelot¹⁸, B. Beaupain¹⁹, J. Donadieu²⁰, C. Dufour¹

¹Unità di Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, ²Servizio di Biostatistica ed Epidemiologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini ³Molecular Immunology Unit,

University College London, ⁴Great Ormond Street Hospital, ⁵Department of Pediatric Hematology and Stem Cell Transplantation, Wilhelmina Children's Hospital Utrecht, ⁶Pediatric Haematology, Oncology and Bone Marrow Transplantation, ⁷Pediatric Haematology, Our Lady's Children's Hospital, ⁸Bone Marrow Transplantation Department, Great Ormond Street hospital NHS Trust, ⁹Department of Hematology, Karolinska University Hospital, ¹⁰Service d'Hématologie, Transplantation, CHU Saint Louis APHP, ¹¹Cancer Immunotherapy and Immunobiology Research Center, Hadassah University Hospital, ¹²Department of Blood and Marrow Transplantation, Royal Manchester Children's Hospital, ¹³Dept. Pediatric Hematology/Oncology and BMT, Cape of Hope Wrocław Medical University, ¹⁴Unità di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Azienda Policlinico-Vittorio Emanuele Università di Catania, ¹⁵Dipartimento di Oncoematologia, Tumori pediatrici e Trapianto di cellule staminali, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, ¹⁶Phoenix Children's Hospital, ¹⁷Ospedaliero-Universitaria Policlinico Bari, ¹⁸Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, ¹⁹Hopital Trousseau APHP, Registre Neutropénies Hopital Trousseau, ²⁰Hopital Trousseau

INTRODUZIONE: Le indicazioni al TMO in NCG sono lo sviluppo di mielodisplasia (MDS) o di leucemia acuta (LA) e la refrattarietà/scarsa risposta al G-CSF. Viceversa la sua effettuazione è dibattuta per soggetti trattati con dosi G-CSF <10 /kg/die.

OBIETTIVI: Confronto della sopravvivenza di neutropenici ELANE mutati sottoposti a TMO rispetto a coloro trattati con G-CSF, in rapporto alla dose. Metodologia: I dati dei pazienti sono stati raccolti dai suddetti registri dal 1990 al 2017. La definizione della dose di G-CSF era quella "abituale" ovvero quella applicata per più del 75% del tempo di trattamento oppure calcolata secondo la formula: dose totale ricevuta/giorni di trattamento. La coorte è stata stratificata per dosi di G-CSF ≤ 10 e >11 kg/d.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione in studio.

	Intera coorte	Trattamento con G-CSF N(%)	TMO N(%)	P	
Sexo	162	141 (88%)	52(32%)		
Maschio	72	49 (44%)	23 (44%)	ns	
Femmina	90 (57%)	61 (66%)	29 (66%)	ns	
Età ultimo controllo (anni)	12 (0.8-62)	14.4 (1.39-62)	8.8 (0.8-25)	<0.001	
G-CSF yg/kg/die	107	93	14	<0.001	
≤ 10	>11	41	13	28	<0.001
<5	64 (60%)	28 (30%)	0 (0%)	0.01	
MDS/LA	5/6	0/2 (1%)	4/3 (17%)	<0.001	
Pz deceduti e relative cause	13	7 (5%)	6 (11%)	ns	
GvHD	3	0	3	ns	
Infezioni	7	4	3	ns	
LA/altri tumori	3	3	0	ns	

RISULTATI: In 162 pazienti (141 in G-CSF e 52 TMO) eligibili (Tab 1) la sopravvivenza a 15 anni (15y-OS) era del 91%. Per dosi di G-CSF >11 /kg/die la 15y-OS dei pazienti in G-CSF era 85% vs 74% (p=0.325) dei pazienti TMO. Per dosi di G-CSF ≤ 10 /kg/die la 15-yr OS del TMO era di 74% vs 98% rispetto ai soggetti in G-CSF (p=0.015). Nel gruppo dei trapiantati in G-CSF ≤ 10 /kg/die, 5 avevano un fratello identico, 1 pz aveva svilup-

pato leucemia acuta ed un altro mostrava infezioni non controllate.

CONCLUSIONI: Stante la sopravvivenza significativamente minore dei pazienti trapiantati nella fascia di G-CSF ≤ 10 /kg/die l'indicazione al TMO va attentamente pesata. Conclusioni più solide potranno essere tratte al completamento dell'analisi di altri fattori di rischio concomitanti.

CO008

STUDIO DI MMD E MMR IN PAZIENTI CON LINFOMA DI BURKITT TRATTATI SECONDO PROTOCOLLO AIEOP LNH-97 CON O SENZA AGGIUNTA ANTI-CD20

L. Mussolin, F. Lovisa, E. Carraro, E. Cavallaro, L. Vinti, S. Buffardi, M. Piglione, A. Tondo, A. Garaventa, A. Sala, E. Giraldo, P. Pierani, R. Mura, G. Basso, M. Pillon

Istituto di Ricerca Pediatrico Città della Speranza, Università degli Studi di Padova

INTRODUZIONE: Negli ultimi anni l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è stato introdotto nel trattamento del Linfoma di Burkitt (LB) apportando un miglioramento dei risultati in termini di sopravvivenza.

SCOPO: È nota l'importanza di malattia minima disseminata (MMD) e minima residua (MMR) come fattore prognostico nel LB; lo studio si propone di analizzare l'impatto di MMD e MMR nei pazienti affetti da LB trattati secondo protocollo AIEOP LNH-97 CON o SENZA aggiunta di anti-CD20.

MATERIALI E METODI: Campioni di midollo osseo (MO) e sangue periferico (SP) di 187 soggetti pediatrici affetti da LB sono stati valutati per MMD e MMR dopo primo ciclo terapeutico. 33/154 sono stati trattati con aggiunta di anti-CD20 al piano terapeutico.

RISULTATI: Per i pazienti MMD positivi la Progression Free Survival (PFS) a 3 anni è risultata 84% (± 11) per i pazienti trattati con anti-CD20 e 83% (± 5) per quelli senza aggiunta di anti CD-20; per i pazienti MMD negativi la PFS a 3 anni è risultata 89% sia nei pazienti trattati con anti-CD20 che in quelli non trattati. Una sovrapposibilità statisticamente significativa è stata identificata nei risultati delle analisi condotte su campioni di MO e SP ($p=0.0006$).

CONCLUSIONI: I nostri dati confermano che anti CD-20 aumenta la sopravvivenza dei bambini affetti da LB; tuttavia se prendiamo in considerazione anche i dati di MMD/MMR sembra che anti CD-20 non riesca ad eradicare la malattia minima, evidenziando una probabile diversità biologica delle cellule neoplastiche disseminate in circolo rispetto a quelle costituenti la massa primitiva.

CO009

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI DA DONATORE HLA-APLOIDENTICO, SEGUITO DA INFUSIONE DI LINFOCITI T TRASDOTTI CON IL GENE SUICIDA DELLA CASPASI 9 INDUCIBILE IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

D. Pagliara¹, M. Algeri¹, L. Brescia¹, F. Galaverna¹,

G.M. Milano¹, V. Bertaina¹, G. Li-Pira¹, A. Ruggeri¹, A. Paviglianiti¹, F. Locatelli^{1,2}, P. Merli¹

¹Dipartimento di Oncoematologia e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Università degli studi di Pavia

INTRODUZIONE: Il trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (aplo-TCSE) dopo selezione negativa dei linfociti T rappresenta un'opzione consolidata per i pazienti affetti da immunodeficienze primitive (PID) che non dispongono di un donatore HLA-compatibile. Allo SCOPO: di accelerare la ricostituzione dell'immunità adattativa, abbiamo valutato la sicurezza e l'efficacia dell'infusione post-trapianto di T-linfociti trasdotti con il gene della caspasi 9 inducibile (BPX-501).

Tabella 1.

	No.	%	Mediana	Range
% pazienti				
% pazienti	32	100		
Sexo				
Maschi	20	62,5		
Femmine	12	37,5		
Età al TCSE (anni)			1	0,2-9,4
Tipo di immunodeficienza				
SCID	16	50		
WAS	8	25		
Immunodeficienza combinata	6	18,5		
Sindrome da per-igi (mutazione DOCK8)	1	3		
SIAP	1	3		
PID	1	3		
Caratteristiche del donatore				
Padre	13	40,6		
Madre	19	59,4		
Età del donatore			33,5	22-49
Regime di condizionamento				
Buscilfano-trioptop-fludarabina	13	40,6		
Treosulfano-trioptop-fludarabina	11	34,4		
Treosulfano-fludarabina	9	25		
Cellularità				
CD34 $\times 10^6$ /kg			23	11,9-46,1
TCR- $\alpha\beta$ CD3 $\times 10^6$ /kg			4,4	1,2-9,4
TCR- $\gamma\delta$ CD3 $\times 10^6$ per kg			20,6	5,7-60,4
CD3 CD16 CD56 $\times 10^6$ per kg			37,5	7,1-248,2

METODI: 32 pazienti (età mediana 1 anno, range 0,2-9,4) affetti da un'ampia varietà di PID (tabella 1) sono stati sottoposti ad aplo-TCSE dopo TCR T-deplezione.

RISULTATI: L'attecchimento granulocitario e piastrinico si è verificato in 28 pazienti ad un tempo mediano di 15,5 e 10 giorni, rispettivamente, ed è stato seguito dall'infusione di BPX-501 ($0,25-1 \times 10^5$ cellule/kg) ad una mediana di 17 giorni dal TCSE. I 4 pazienti che hanno rigettato il primo trapianto, hanno attecchito dopo un secondo TCSE. Un solo paziente ha sviluppato GvHD acuta di grado II cutanea steroide-resistente che ha reso necessaria l'attivazione del gene suicida, con completa risoluzione della sintomatologia nelle 48 ore seguenti. Non si sono verificati casi di GvHD acuta di grado III-IV, né cronica. Dopo un follow-up mediano di 19,8 mesi (range 1-39,1), un solo paziente è deceduto per emorragia pol-

monare secondaria ad infezione aspergillare già presente prima del trapianto. La sopravvivenza globale libera da malattia è del 96.3% [95%CI 76.5-99.5%].

CONCLUSIONI: L'aplo-TCSE dopo TCR T-deplezione, seguito dall'infusione di BPX-501 per accelerare la ricostituzione dell'immunità adattativa, rappresenta una strategia sicura e altamente efficace nel trattamento di un ampio spettro di PID.

CO010

APPLICAZIONE DELLA CLASSIFICAZIONE WHO 2016 IN 80 BAMBINI E ADOLESCENTI CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE (MMC)

M. Santopietro¹, G. Palumbo¹, M.L. Moleti¹, A.M. Testi¹, L. Cardarelli¹, L. Rizzo¹, F. Malaspina¹, F. Stocchi¹, C. Presicce¹, S.M. Orlando², A. Pancrazzi³, A.M. Vannucchi³, R. Foà¹, F. Giona¹

¹Ematologia, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, ²Fondazione Gimema, Roma, ³Ematologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, CRIMM-Centro di Ricerca e Innovazione Malattie Mieloproliferative, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia

I criteri della classificazione WHO 2016 definiscono con maggiore accuratezza le MMC Ph/BCR-ABL1 negative. In questo studio, vengono riportati i dati su 80 bambini o adolescenti (età mediana: 14.6 anni) con valutazione della biopsia ossea e studio molecolare (JAK2V617F, JAK2 esone 12, CALR, MPL, EPO-R e HIF) con diagnosi di MMC secondo i criteri in uso al momento dell'esordio. Questi pazienti sono stati retrospettivamente riclassificati in accordo con i criteri WHO 2016; inoltre, quelli con mutazione di HIF o MPLS505A/MPLV501A

sono stati considerati, rispettivamente, come eritrocitosi familiare (EF) o trombocitosi familiare (TF). Come mostrato nella Tabella 1, 16/56 pazienti (28.5%) con diagnosi di trombocitemia essenziale (TE) erano TF, 3 (5.4%) policitemia vera mascherata (mPV) e 2 (3.6%) mielofibrosi primitiva (MFP). Due degli 8 pazienti con diagnosi iniziale di PV presentavano una EF. Considerando la riclassificazione WHO 2016, la mutazione di JAK2V617F è stata trovata nel 28.5% e 44% dei pazienti con TE e PV, rispettivamente. Le mutazioni di CALR e MPLW515_P518>KT sono state identificate nel 26% e nel 2.7% dei pazienti con TE. Dei 23 pazienti con TF, 87% presentavano MPLS505A e 13% MPLV501A. Complessivamente, il 43%, 56% e 75% delle TE, PV e MFP, rispettivamente, non presentavano mutazioni dei geni driver. Le forme ereditarie sono state riscontrate in una proporzione significativa (41%) dei giovani pazienti con MMC. Questo nostro studio suggerisce che l'analisi molecolare è un utile strumento nella caratterizzazione delle MMC pediatriche e per l'identificazione delle forme ereditarie.

Tabella 1.

APPLICAZIONE DELLA CLASSIFICAZIONE WHO 2016 IN 80 BAMBINI E ADOLESCENTI CON NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE.

Tabella 1. Riclassificazione dei pazienti con malattie mieloproliferative croniche pediatriche secondo classificazione WHO 2016

	Pazienti alla diagnosi (n°)	RICLASSIFICAZIONE WHO 2016					
		PV	mPV*	EF	TE	TF	PRE-MFP
PV	8	6 (75%)		2 (25%)			
EF	8			8 (100%)			
TE	56		3 (5.4%)		38 (67.9%)	16 (28.5%)	1 (1.8%)
TF	7					7	
MFP	1						1
Totale	80	6 (7.5%)	3 (3.75%)	10 (12.5%)	35 (43.75%)	23 (28.75%)	2 (2.5%)

*mPV=mPV mascherata



MEDICI - Poster

P001

SCREENING PER IL CA DELLA MAMMELLA DOPO CHEMIO/RADIOTERAPIA IN FEMMINE LUNGO-SOPRAVVIVENTI DOPO LINFOMA DI HODGKIN (LH) CONTRATTO IN ETÀ PEDIATRICA: DATI PRELIMINARI SULLA IMPORTANZA DELLA RM ABBREVIATA (AB-RM)

F. Rossi¹, S. Cappabianca², E. Pota¹, S. Perrotta¹, E. Procaccini³, M. Di-Martino¹, D. Di-Pinto¹, G. Gualdiero¹, E. Boccieri¹, P. Indolfi¹, F. Casale¹

¹UOSD Emato-Oncologia Pediatrica Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", ²UOC di Radiologia Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", ³Breast Unit Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

INTRODUZIONE: Il maggiore rischio di sviluppare cancro al seno per pazienti trattate in età pediatrica con radioterapia del torace/chemioterapia.

SCOPO: dello studio è stato quello di identificare la eventuale presenza di Ca della mammella, invasivo o Ca duttale *in situ* utilizzando RM con protocollo di lettura abbreviato (AB-RM) oltre a ecografia mammaria, visita senologica, test genetico per BRCA1 e BRCA2 e consulenza genetica.

MATERIALI E METODI: Sono state arruolate 7 pazienti (età media alla diagnosi 9 anni; allo studio 33 anni;

mediana follow-up 25 anni) affette da LH di cui 6 (1 con RT sottodiaframmatica) trattate con radioterapia del torace (dose media 20 Gy). L'esame RM è stato eseguito con apparecchio Siemens 1,5 Tesla, con paziente in posizione prona, e con sequenze T2 STIR nel piano assiale, T1 FS nel piano sagittale e sequenze T1 fl 3D prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto endovena (tempi di lettura medi <30 sec).

RISULTATI: La valutazione della AB.RM, ha dimostrato assenza di immagini di sospetto in 6 pazienti. In un solo caso evidenza di un focus a sede retroareolare profonda della mammella destra con un più stretto monitoraggio della paziente.

COMMENTO: Lo screening per neoplasia mammaria dovrebbe iniziare almeno 5 anni dopo la radioterapia, ma non prima dell'età di 23 anni. La RM mammaria è un ottimo strumento di screening ma con elevati costi soprattutto per il tempo di acquisizione delle immagini (circa 40 minuti). L'utilizzo di AB-RM sembra essere un utile compromesso senza ridurre la sensibilità e la specificità.

P002

INTERESSAMENTO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON RABDOMIOSARCOMA. RESOCONTO DELL'AIEOP SOFT TISSUE SARCOMA COMMITTEE

M. Pirobon¹, A. Ferrari², G. Scarzello³, A. Tamburini⁴,

L. Quaglietta⁵, A. Ruggiero⁶, G.M. Milano⁷, A. Zin⁸, G. Bisogno¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia, ²Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italia, ³UOC Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto, Padova, Italia, ⁴Servizio di Ematologia-Oncologia, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze, Italia, ⁵Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausillipon, Napoli, Italia, ⁶Divisione di Oncologia Pediatrica, Università Cattolica di Roma, Roma, Italia, ⁷Dipartimento di Ematologia/Oncologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italia, ⁸Istituto di Ricerca Pediatrica, Città della Speranza, Padova, Italia

INTRODUZIONE: Il Rbdomiosarcoma (RMS) è un tumore ad alto grado di malignità che colpisce bambini ed adolescenti. L'interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) è raro ma nonostante vi siano pochissimi studi viene ritenuto un fattore prognostico particolarmente negativa. Lo SCOPO: di questo studio è di analizzare il trattamento e l'outcome dei pazienti con RMS e evidenza di malattia a livello del SNC, registrati nei protocolli coordinati dall'Italian Soft Tissue Sarcoma Committee (STSC) da marzo 1979 a dicembre 2016.

METODI: Abbiamo identificato 39 pazienti che sono stati suddivisi in 3 gruppi: Gruppo A, interessamento SNC alla diagnosi; Gruppo B, progressione SNC durante il trattamento; Gruppo C, interessamento SNC alla recidiva.

RISULTATI: Il gruppo A comprendeva 6 pazienti (2,7% dei pazienti con RMS metastatico alla diagnosi), il gruppo B 24 pazienti e il Gruppo C 9 (6,5% di tutti i pazienti con progressione o recidiva di malattia inclusi nei protocolli). Solo 5 pazienti (4 del Gruppo A e 1 del Gruppo B) sono sopravvissuti all'evento e sono vivi in remissione completa con un follow up mediano di 17,5 anni dopo aver ricevuto chemioterapia sistemica, radioterapia cranio-spinale e 2 di loro anche topotecan intratecale.

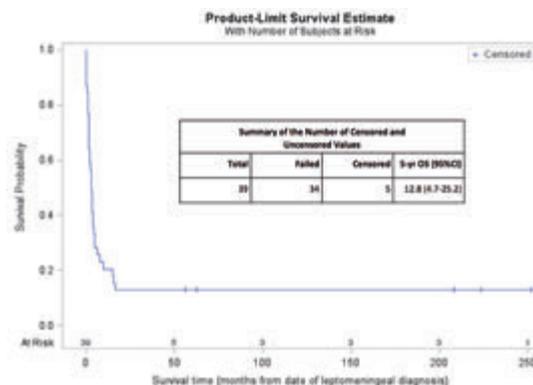


Figura 1 - Overall Survival.

CONCLUSIONI: L'interessamento SNC nei pazienti con RMS è un evento raro e prognosticamente negativo, ma non sempre fatale se presente alla diagnosi. Compare più frequentemente come progressione di malattia sottolineando la necessità di migliorare le nostre capacità di

identificare precocemente i pazienti a rischio di disseminazione SNC per poter impostare una terapia capace di sterilizzare le meningi.

P003

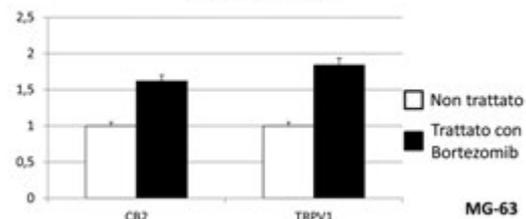
SINERGISMO FRA BORTEZOMIB E CANNABINOIDI NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOSARCOMA

F. Punzo, D. Di-Pinto, E. Pota, A. Di-Paola, C. Tortora, F. Casale, F. Rossi

Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

I farmaci chemioterapici comunemente utilizzati nel trattamento dell'osteosarcoma (OS) sono gravati da elevata resistenza e tossicità. Pertanto, approcci terapeutici innovativi, più efficaci e meno tossici, sono necessari per migliorare sia la sopravvivenza che la qualità di vita dei pazienti affetti da OS. La stimolazione del sistema endocannabinoide/endovanilloide (EC/EV) con agonisti selettivi dei recettori CB2 e TRPV1 (JWH-133 ed RTX) ha effetti antitumorali e gioca un ruolo importante nel metabolismo osseo che risulta compromesso nell'OS. Abbiamo studiato gli effetti anti-tumorali ed osteoprotettivi indotti dal sinergismo tra i suddetti farmaci e il Bortezomib, inibitore del proteasoma, in due linee di OS umano.

Bortezomib aumenta i livelli di espressione di CB2 E TRPV1



RANK-L/OPG Ratio

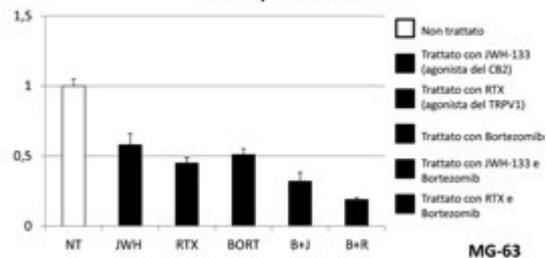


Figura 1.

Culture cellulari di MG-63 e HOS sono state trattate con JWH-133 (100 nM), RTX (5 µM) e Bortezomib (20 nM), singolarmente o in combinazione. Gli effetti di questi trattamenti su apoptosi, progressione del ciclo cellulare ed espressione di alcuni geni target coinvolti nella proliferazione, nella sopravvivenza e nel metabolismo osseo, sono stati valutati mediante saggi citofluorimetrici

(Annexin V Assay e Cell Cycle Assay), Real Time-PCR e Western Blotting. Abbiamo dimostrato che Bortezomib induce un aumento dei livelli di espressione di CB2 e TRPV1, abbiamo evidenziato un'attività diretta di inibizione su proliferazione e sopravvivenza cellulare, insieme ad un aumento dell'apoptosi, e un effetto osteoprotettivo indiretto, attraverso un aumento del rapporto OPG/RANKL. I nostri dati confermano il ruolo del sistema EC/CV e del proteosoma nell'OS ed evidenziano un effetto anti-tumorale ed osteoprotettivo sinergico, suggerendo quindi questa terapia combinata come approccio futuro, efficace e a bassa tossicità, nel trattamento dell'OS.

P004

UNA RARA CAUSA DI IPERANDROGENISMO IN ETÀ PEDIATRICA

L. Cannavò, G. Zirilli, F. De-Luca, M. Valenzise
Università degli Studi di Messina

INTRODUZIONE: Il carcinoma corticosurrenale è una neoplasia estremamente rara ed aggressiva in età pediatrica con una sopravvivenza a 5 anni del 55%.

CASO CLINICO: Una ragazza di 14 anni giungeva alla nostra osservazione per poliglobulia (Hb 18.1gr%) ed irsutismo. La valutazione clinica eseguita all'ingresso consentiva di evidenziare iperandrogenismo clinico (abbassamento della voce, ipertrofia muscolare, clitoridomegalia, peluria diffusa con punteggio di Ferriman pari a 16) e bioumorale (elevati livelli di testosterone, DHEAS, 17OHP) (Tabella 1). Escluse le cause iatrogene, sono state eseguite indagini di II livello (ecografia e TAC addome) che mettevano in evidenza la presenza di una massa surrenale destra (14x11 cm). Le caratteristiche radiologiche orientavano per un carcinoma surrenale destro e l'esame istologico, eseguito dopo l'exeresi chirurgica, suffragava il sospetto diagnostico di "carcinoma surrenale testosterone-secerne". All'asportazione chirurgica seguiva la normalizzazione dei livelli di testosterone, la regressione dell'irsutismo e la normalizzazione del valore dei globuli rossi.

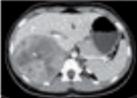
	Diagnosi	2 mesi dopo la chirurgia	6 mesi dopo la chirurgia	Range	
Testosterone (ng/dl)	268.2	45.9	29.1	5.0-75.0	
DHEAS (mcg/dl)	1874.0	160	191.8	18-391	
OHPG (ng/ml)	6.4	1.0	1.4	<2.9	
delta-4 androstenedione (ng/ml)	21.0	1.9	1.5	<2.83	
Cortisolo (mcg/dl)	8.0	8.85	8.41	6.7 - 22.6	
Cortisolo urinario (mcg/24h)	124.8	168.56	139.70	58 - 403	
ACTH (pg/mL)		13.4	6.95	0.0 - 50.0	

Figura 1.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE: Sebbene il carcinoma surrenale androgeno-secerne rappresenti un'entità rara in età pediatrica, rientra tra le diagnosi differenziali in caso di un quadro clinico e biochimico di iperandrogenismo. Inoltre, dato il riconosciuto ruolo degli androgeni sulla stimolazione midollare, la poliglobulia

secondaria dovrebbe essere sempre attenzionata poiché potrebbe sottendere una neoplasia androgeno-secerne.

P005

AMBULATORIO DOPO: RISULTATI E PROSPETTIVE FUTURE

B. Palmentieri, R. Cuccurullo, S. Vetrella,
F. Petruzzello, A. Pinto

Presidio Ospedaliero Pausilipon

Presso P.O. Pausilipon di Napoli, DH-Dipartimento Onco-ematologia Pediatrica è attivo l'ambulatorio DOPO (Diagnosis Observation and Prevention after Oncologic Therapy) in collaborazione con il Gaslini di Genova-rete AIEOP-rivolto ai pazienti off-therapy. L'affiancamento dello psicologo al medico durante i follow-up consente di individuare problematiche, altrimenti inespresse, e di trattare comportamenti sintomatici, sequele di un complesso percorso di malattia. Negli anni la domanda di approfondimento psicologico in uno spazio diverso dalla visita medica, è diventata frequente. Il database degli accessi/interventi ha rilevato che all'ambulatorio afferiscono all'anno circa 300 pazienti oncoematologici, età compresa da 3 a 21, con un intervallo tra i follow-up di 3-6-12 mesi.

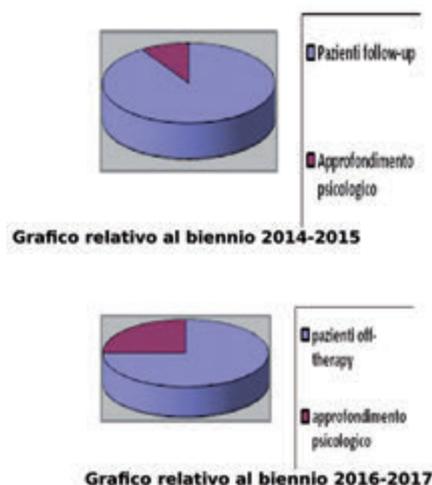


Figura 1.

Evidenziata la domanda d'aiuto, l'approfondimento della problematica emersa mediante valutazione psicologica è stato richiesto da 1/3 dei 300 accessi annuali di pazienti/famiglie off-therapy. Delle famiglie/pazienti che hanno consultato almeno una volta lo psicologo ambulatoriale, circa 40 hanno, infatti, usufruito di ulteriori interventi come colloqui paziente/coppia, psico-diagnosi, relazione di restituzione ed invio sul territorio. Il database fornisce come dato significativo una crescita della domanda del 20% circa. L'inquadramento del risultato nell'ottica istituzionale ha condotto il servizio di psicologia a richiedere l'ufficializzazione dell'ambulatorio strutturandolo e cadenzandolo in due volte a settimana. Il riconoscimento dell'istituzione, ospitante il progetto, ha offerto una valida alternativa al territorio, a volte defici-

tario. L'ambulatorio consentirà una continuità dell'intervento psicologico coprendo anche l'utenza/off-therapy nell'ottica di monitorare le sequele della malattia sul paziente/famiglia e rispondendo ad una domanda che, se assente all'inizio, può emergere nel tempo attraverso un approccio integrato al paziente/famiglia.

P006

SINDROME DA PREDISPOSIZIONE A TUMORI RABDOIDI (RTPS) IN PAZIENTE CON NEOPLASIE RABDOIDI METACRONE (TUMORE RABDOIDE RENALE, AT/RT)

M. Spadea¹, S. Vallero¹, E. Basso¹, D. Bertin¹, I. Morra³, P. Peretta², F. Fagioli¹

¹SC Oncoematologia pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Osp. Infantile Regina Margherita, ²SC Neurochirurgia pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Osp. Infantile Regina Margherita, ³SC Anatomia Patologica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Osp. Infantile Regina Margherita

INTRODUZIONE: La RTPS comporta un aumentato rischio di sviluppare neoplasie rabdoide altamente aggressive, spesso in pazienti di età inferiore ai 3 anni, a carico del sistema nervoso centrale (AT/RT) o altre sedi anatomiche (es. renale, paravertebrale). È causata da mutazioni germinali inattivanti i geni SMARCB1 o SMARCA4.

IL CASO: paziente di due mesi, giunto alla nostra attenzione dopo intervento di nefrectomia radicale sinistra e chemioterapia pre-operatoria, effettuati presso altro Centro, nel sospetto iniziale di tumore di Wilms, stadio I. All'istologia: neoplasia rabdoide renale, SMARCB1 mutata. Proseguito trattamento secondo protocollo EpSSG NRSTS 2005. Il sequenziamento del gene SMARCB1 su sangue periferico ha identificato una mutazione germinale nell'esone 7 (c.839_842del). Diagnosi di RTPS. RMN encefalo, TC e RMN torace-addome alla presa in carico: negative. A pochi giorni dal completamento del trattamento chemio- e radioterapico, ha presentato alterazione dello stato di coscienza, emiparesi sinistra, deviazione omolaterale dello sguardo: riscontrata massa fronto-temporo-parietale destra alla TC encefalo, confermata alla RMN. Assenti metastasi spinali, liquor negativo per cellule neoplastiche. Intervento neurochirurgico di asportazione subtotale della lesione. Diagnosi istologica: AT/RT, SMARCB1 mutato. Iniziato trattamento chemioterapico per tumori cerebrali infantili ad alto rischio. Dopo due cicli, alla RMN: recidiva locale, controlaterale e diffusione metastatica midollare. Avviata terapia palliativa; decesso dopo alcune settimane.

CONCLUSIONI: la valutazione genetica dovrebbe essere offerta prontamente ai pazienti a rischio di sindromi genetiche con predisposizione oncologica, come la RTPS, al fine di guidare diagnosi, terapia, follow-up. Nella RTPS, l'insorgenza di tumori sincroni e metacroni può complicare la gestione clinica e peggiorare drammaticamente la prognosi.

P007

BEVACIZUMAB E IRINOTECAN IN BAMBINI AFFETTI DA TUMORE CEREBRALE IN RECIDIVA: ESPERIENZA DI UNA SINGOLA ISTITUZIONE

A. Schiavetti, M. Paiano, M.G. Mollace, F. Bonini, C. Cappelli, G. Varrasso

Università di Roma "La Sapienza". Dipartimento di Pediatria

OBIETTIVI: Valutare efficacia e tossicità di Bevacizumab (BVZ) e Irinotecan (IRI) ± Temozolamide (TMZ) in pazienti affetti da tumore cerebrale in recidiva. **METODI:** Studio di fase II con: BVZ 10mg/Kg + IRI 150mg/mq ev ogni 2 settimane ± Temozolamide 200mg/mq/die p.o. 5 giorni ogni 28 giorni. La risposta è stata valutata con criteri RECIST.

RISULTATI: Dodici pazienti (3 F/9 M) età mediana alla diagnosi 140 mesi (range 27-312), con tumore cerebrale in recidiva (7 medulloblastoma, 2 glioma basso grado, 3 glioma alto grado) sono stati valutati per risposta, tossicità e sopravvivenza (periodo 2013-2017). Tutti hanno ricevuto BVZ/IRI, mediana 20 cicli, range 4-67; 3 pazienti hanno proseguito con BVZ come mantenimento, mediana 23 cicli, range 8-39. La Temozolamide è stata omessa in 4 pazienti e interrotta in 3 per mielositicità e/o scarsa compliance, mediana 8 cicli, range 2-26. Dopo tre mesi abbiamo registrato: 2 risposte complete, 2 risposte parziali, 7 malattie stabili e 1 progressione di malattia. Nove casi (80%) hanno mostrato miglioramento della sintomatologia neurologica. Tempo mediano di progressione 11 mesi (IC 95%, 4-18 mesi). Sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi e a 2 anni, rispettivamente, 75% e 42%. La sopravvivenza totale è del 33%; in particolare 2 pazienti (1 medulloblastoma e 1 glioma alto grado) sono fuori terapia da 20 e 55 mesi. Il trattamento è stato ben tollerato garantendo una buona qualità di vita.

CONCLUSIONI: L'associazione Bevacizumab-Irinotecan ± Temozolamide ha mostrato risultati incoraggianti con bassa tossicità in pazienti con tumore cerebrale in recidiva.

P008

PALONOSETRON E DESAMETASONE NELLA PREVENZIONE DELL'EMESI IN BAMBINI SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA

G. Varrasso, V. Pedetti, A. De-Grazia, F. Manilia, C. Mattiucci, A. Schiavetti

Università di Roma "La Sapienza". Dipartimento di Pediatria

INTRODUZIONE: La nausea e il vomito indotti da chemioterapia (CINV) sono tra gli effetti collaterali più comuni e gravosi correlati al trattamento dei tumori pediatrici.

OBIETTIVI: Valutare l'efficacia del palonosetron associato a desametasone nella prevenzione del CINV in bambini che ricevono chemioterapia moderatamente (MEC) o altamente emetizzante (HEC).

METODI: Sono stati arruolati pazienti sottoposti a MEC o HEC. La schedula è stata: palonosetron (5mcg/kg ev) giorno 1 se la durata della chemioterapia (CHT) era infe-

riore a 3 giorni, giorno 1 e 3 per terapia ≥ 3 giorni, giorno 1,3 e 5 per terapia ≥ 5 giorni. Il desametasone, associato a palonosetron, è stato somministrato nella MEC al dosaggio di 0.1mg/Kg/die fino al giorno successivo alla CHT; nella HEC a 0,2mg/kg durante la CHT e poi 0.1mg/kg per due giorni successivi. La risposta completa (CR) è stata definita come no vomito e terapia rescue, il controllo completo (CC) come CR associata a nausea lieve.

RISULTATI: Sono stati arruolati prospettivamente 29 pazienti, 14 M e 15 F, età mediana 7 anni (range 1-18). Sono stati somministrati 160 cicli, 105 MEC e 55 HEC. Nella MEC è stata ottenuta una CR del 95.5 % nella fase acuta e del 100% nella fase ritardata; mentre il CC è stato osservato nel 87% e 94% rispettivamente. Nella HEC una CR del 89% e del 98% ed un CC nel 83% e 98% rispettivamente.

CONCLUSIONI: Il palonosetron associato al desametasone è risultato efficace in pazienti pediatriche che ricevono MEC o HEC.

P009

TRATTAMENTO CON PROPRANOLOLO DEGLI EMANGIOMI INFANTILI ASSOCIATI A COMPLICANZE

G. Varrasso¹, S. Giustini², E. Ferrara¹, E. Miraglia², C. Mattiucci², C. Iacovino², A. Schiavetti¹

¹Università di Roma "La Sapienza". Dipartimento di Pediatria, ²Dipartimento di Dermatologia/Centro Anomalie Vascolari

INTRODUZIONE: Gli emangiomi infantili (EI) rappresentano il tumore benigno più frequente in età pediatrica con una prevalenza del 4-10% sotto il primo anno di vita. Il trattamento degli EI è indicato solo nelle forme complicate o a rischio di complicanza. Storicamente, la terapia medica ha utilizzato corticosteroidi, vincristina, ciclofosfamide, interferon-alfa, trattamenti che comportano tuttavia importanti effetti collaterali. Nell'ultimo decennio, il propranololo ha rivoluzionato la terapia medica degli EI.

OBIETTIVI: Verificare efficacia e tossicità del trattamento con propranololo in pazienti pediatriche affetti da EI complicati o a rischio di complicanze.

MATERIALI E METODI: Presso la UOC di Oncologia Pediatrica in collaborazione con il Dipartimento di Dermatologia sono stati trattati tutti i casi di EI complicati o a rischio di complicanze rispetto alla vita, alla funzione e/o a danno estetico permanente.

RISULTATI: 10 pazienti, rapporto F/M 7:1, sono stati trattati nel 2017 per emangioma associato a ulcerazione/sanguinamento (30%), e/o deficit di suzione (20%), e/o deficit di visione(10%), e/o danno estetico permanente (40%). Era presente prematurità nel 50% dei casi. Otto pazienti erano affetti da EI cutaneo, due da emangioma parotideo. Il propranololo è stato somministrato al dosaggio di 2 mg/Kg/die in 2 dosi per almeno 6 mesi. Il trattamento è stato iniziato all'età mediana di 3 mesi, (range 3-18 mesi). Dopo un periodo medio di trattamento di 17 mesi abbiamo riscontrato regressione quasi completa/completa in tutti i casi. È stata segnalata diarrea lieve in un solo paziente.

CONCLUSIONI: Il propranololo ha dimostrato elevata efficacia e ottima tollerabilità nei pazienti trattati.

P010

NEFROTOSICITÀ A LUNGO TERMINE NEGLI ADULTI TRATTATI IN ETÀ PEDIATRICA PER SARCOMA

A. Schiavetti, F. Pagano, F. Pellicori, V. Pedetti, M.G. Mollace, G. Varrasso

Università di Roma "La Sapienza". Dipartimento di Pediatria

INTRODUZIONE: I giovani adulti guariti da tumore in età pediatrica presentano condizioni cliniche peculiari connesse prevalentemente alle terapie effettuate.

OBIETTIVI: Valutare la prevalenza di disfunzione renale in adulti guariti da sarcoma in età pediatrica trattati con ifosfamide.

METODI: Studio cross-sectional in un unico centro. Indicatori utilizzati: velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), albuminuria, glicosuria, fosfato e magnesio sierico, riassorbimento tubulare del fosfato (TRP), Chronic Kidney Disease (CKD), definita secondo la "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)", pressione arteriosa.

RISULTATI: Di 87 lungosopravvissuti da >5 anni da sarcoma pediatrico, 30 erano adulti (10F/20M, età mediana alla diagnosi 9 anni, età mediana allo studio 26 anni, follow-up mediano 16 anni) e sono stati inclusi nello studio. La popolazione è stata suddivisa in 2 gruppi. Gruppo I (50%): soggetti trattati con ifosfamide come unico agente potenzialmente nefrotossico. Gruppo II: soggetti con associazione di più agenti potenzialmente nefrotossici, quali concomitante terapia con cisplatino, carboplatino o metotrexate o diagnosi di rhabdomyosarcoma genito-urinario. Il dosaggio cumulativo di ifosfamide tra i gruppi non era statisticamente differente: (mediana di 54 gr/m² vs 48 gr/m²). Quattro casi (13,3%) presentavano disfunzione renale e 3 di loro CKD; tutti facevano parte del gruppo II, mentre nel gruppo I non è stata evidenziata disfunzione renale. Il 13,3% dei casi presentava ipertensione, significativamente correlata all'aumento del Body Mass Index (p 0,014).

CONCLUSIONI: L'Ifosfamide, non associata ad altri agenti nefrotossici, non è risultata nefrotossica nel follow-up a lungo termine. Studi su popolazione più ampia sono necessari per confermare questo dato.

P011

PSEUDOPUBERTÀ PRECOCE IN BAMBINO CON EPATOBLASTOMA: QUANDO L'ANDAMENTO DELLA BHCG PUÒ CONFONDERE

G. Gattuso, R. Carta, G. Sironi, C. Morosi, P. Collini, F. Pallotti, N. Puma, L. Bergamaschi, S. Chiaravalli

Università degli Studi di Milano, Università degli Studi di Cagliari, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

L'epatoblastoma è il tumore del fegato più frequente nella prima infanzia. L'alfa-fetoproteina (AFP) è il marker caratteristico, mentre raramente si associa secre-

zione della subunità beta della gonadotropina corionica (BhCG). In quest'ultimo caso si può verificare una pseudopubertà precoce isosessuale. La risposta alla terapia correla con la riduzione dei markers e regressione dei segni di attivazione puberale. Presentiamo il caso di un bambino di 16 mesi che giungeva all'osservazione per una massa in ipocondrio destro. Presenti all'esordio aumento delle dimensioni di pene e testicoli con iperpigmentazione dello scroto e incremento di AFP, BhCG e testosterone. La RMN confermava la presenza di una lesione epatica, la TAC del torace era negativa. Dopo biopsia, che confermava la diagnosi di epatoblastoma, veniva iniziato trattamento secondo indicazioni SIOPEL standard-risk con cisplatino (80mg/mq). Dopo buona risposta a quattro cicli, si procedeva a resezione completa del tumore e ulteriori due cicli. Durante la fase preoperatoria, l'AFP si è rapidamente ridotta, mentre BhCG e testosterone hanno avuto un andamento fluttuante con negativizzazione dopo la chirurgia. Clinicamente si è assistito ad una iniziale progressione dei segni di sviluppo sessuale, poi regrediti nella fase post-operatoria e completa normalizzazione ad un mese dalla fine delle cure. A dieci mesi di follow-up non vi sono segni sospetti per recidiva. In conclusione la valutazione dello stadio puberale dovrebbe essere eseguita, nei bambini con epatoblastoma, al momento della diagnosi e durante la terapia. Inoltre l'incremento della BhCG, in corso di trattamento, non è un indicatore di cattiva risposta alla terapia.

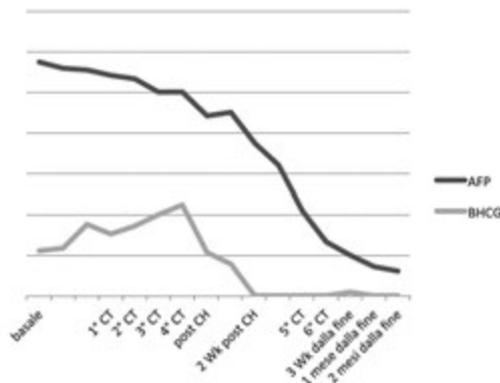


Figura 1. Valori espressi in scala logaritmica.

P012

OUTCOME OCULARE DEI PAZIENTI AFFETTI DA RETINOBLASTOMA SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO CONSERVATIVO: AIEOP RTB 012

I. Russo¹, P. Valente², A. Di-Giannatale¹, R. Ardia², M.D. De-Pasquale¹, E. Opocher³, A. Castellano¹, E. Genovese⁴, A. Angioni⁵, G. Bisogno³, R. De-Vito⁶, A. Romanzo², F. Locatelli^{1,7}, R. Cozza¹

¹Dipartimento di Oncoematologia e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Oncologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ³Dipartimento di Oncoematologia, Università degli studi di Padova, Padova, ⁴Dipartimento di Fisica

Sanitaria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁵Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁶Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁷Dipartimento di Pediatria, Università di Pavia, Pavia

SCOPO DELLO STUDIO: Migliorare il tasso di preservazione oculare a 12 mesi senza ricorso alla radioterapia, modulando l'intensità della chemioterapia sulla base dell'estensione intraoculare di malattia.

PAZIENTI E METODI: Si tratta di uno studio di fase II, prospettico, multicentrico. I pazienti arruolati, affetti da retinoblastoma intraoculare, sono stati suddivisi in due coorti in base all'estensione locale di malattia. I pazienti affetti da retinoblastoma mono/bilaterale gruppo "A/B"-IRCC1 (basso rischio) hanno ricevuto 4 cicli con Carboplatino/Vincristina e 2 cicli con Carboplatino in modalità termochemioterapia (TCT). I pazienti affetti da retinoblastoma mono/bilaterale gruppo "C/D" e bilaterale gruppo "E"-IRCC1 (alto rischio) hanno ricevuto 4 cicli con Carboplatino/Etoposide e 2 cicli di TCT. I trattamenti focali sono stati somministrati a partire dal terzo ciclo. Per l'analisi statistica è stata assunta come unità campionaria il singolo occhio.

RISULTATI: Sessantanove pazienti (98 occhi) sono stati inclusi da Gennaio 2012 a Dicembre 2017. L'Event-Free Survival oculare a 12 mesi era del 46.0% (95% CI 35.7-55.7). L'utilizzo di trattamenti di seconda linea quali chemioterapia locale per via intra-arteriosa e intravitreale, ha consentito di recuperare una parte dei globi oculari destinati all'enucleazione con un Overall Survival a 12 mesi dell'83.4% (95% CI 74.4-89.5). Nessun paziente ha ricevuto radioterapia. Non sono stati osservati effetti secondari severi dovuti al trattamento.

CONCLUSIONI: La chemioterapia per via sistemica in associazione ai trattamenti focali, si è dimostrata efficace e ben tollerata. Tuttavia, al fine di migliorare l'outcome oculare, è opportuno introdurre la somministrazione intraarteriosa/intravitreale di antitumorali già in prima linea. **IIIRC:** International Intraocular Retinoblastoma Classification.

Tabella 1. Schema di trattamento conservativo.

COORTE	IRSS	IIRC	Trattamento	Dose Cumulativa
BASSO RISCHIO	0	A	Carbo/Vcr x 4	Vcr 6 mg/m ²
	0	B	Carbo (TCT) x 2 TF	Carbo 3360 mg/m ²
ALTO RISCHIO	0	C	Carbo/VP16 x 4	VP16 1200 mg/m ²
	0	D	Carbo (TCT) x 2	Carbo 3360 mg/m ²
	0	E	TF	

IRSS: International Retinoblastoma Staging System; IIRC: Intraocular Retinoblastoma Classification; Carbo: carboplatino; Vcr: vincristina; TCT: termochemioterapia; TF: trattamenti focali (termoterapia transpupillare; crioterapia, brachiterapia con Rutenio).

P013

IL MEDULLOBLASTOMA PEDIATRICO METASTATICO DI GRUPPO 3 È GUIDATO DALL'ASSE PRUNE-1/TGF BETA/P TEN: UNA NUOVA STRADA PER LA TERAPIA

V. Ferrucci, L. Quaglietta, F. Pennino, F. Asadzadeh,

L. De-Martino, V. Donofrio, G. Cinalli, M. Zollo
*SC Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon
 UOSD Patologia Clinica Pausilipon, AORN Santobono-
 Pausilipon, Dipartimento di Medicina Molecolare e
 Biotecnologie Mediche, CEINGE Biotecnologie
 Avanzate Università degli Studi di Napoli Federico II*

Il medulloblastoma (MB) ha tendenza a metastatizzare diffondendosi nello spazio subaracnoideo nel 75% dei casi (tumori non Shh non Wnt). In tal senso il MB Gruppo 3 (MBGr3), sottotipo- e -, presenta la peggiore prognosi a causa dell'elevata tendenza alla migrazione (indipendente dall'attivazione di c-MYC). Abbiamo identificato un meccanismo d'azione responsabile del fenotipo pro-migratorio e della transizione-epitelio mesenchimale (EMT) nel MBGr3 metastatico, indotto dall'overespressione di PRUNE-1 e dalla formazione del complesso intracellulare PRUNE-1/NME1, il quale causa l'attivazione della via canonica del TGF- (tramite fosforilazione e nuclearizzazione del complesso SMAD 2/3), l'aumento dei livelli di espressione dei fattori di trascrizione OTX2 e SNAIL-1, l'inibizione del tumor-suppressor PTEN e l'attivazione dell'EMT. Tramite RM, abbiamo sviluppato una molecola AA7.1 in grado di inibire il pathway metastatico indotto da PRUNE-1 *in vitro* (su cellule primarie e medullose di pazienti) e *in vivo* (in modelli murini xenograft ortotopici D425-MED) di MBGr3. I dati ottenuti mostrano inoltre un effetto sinergico anti-proliferativo dell'AA7.1 quando somministrato a cellule precedentemente irradiate (10Gy) *in vitro* e un'attività immunomodulatoria *in vivo*. Analisi di NGS con approccio di WES su cellule primarie di pazienti con MBGr3 e 4, hanno mostrato 23 mutazioni "loss of function" in omozigosi, che, insieme al pathway metastatico di PRUNE-1, ci hanno consentito di generare un network proteico coinvolto nella migrazione cellulare e nella regolazione dell'immunità innata e adattativa. La scoperta dell'asse PRUNE-1/TGF /OTX2/ PTEN insieme con le mutazioni driver del MB costituisce la base per future strategie terapeutiche targeted per la cura del MB metastatico.

P014

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO ANTI-BRAF CON VEMURAFENIB IN UN CASO DI ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGHERANS SISTEMICA A ESORDIO NEONATALE

A. Pancaldi¹, V. Loizzo¹, M. Cellini², I. Mariotti²,
 E. Sieni³, M.L. Coniglio³, L. Iughetti^{1,2}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, ²UO Oncoematologia Pediatrica AOU Policlinico di Modena, ³UO di Oncoematologia Pediatrica, AUO A.Meyer, Firenze

L'istiocitosi a cellule di Langherans (ICL) è un disordine caratterizzato da quadri clinici variabili da lesioni isolate a livello di scheletro, cute, linfonodi fino a forme con compromissione sistemica multiorgano (più frequenti in età infantile). Il trattamento di prima linea è costituito da prednisone e vinblastina, la seconda linea è rappresentata

da citarabina e cladribina. Infine, nelle forme con mutazione ICL-BRAF600E è stata descritta l'efficacia di inibitori di BRAF. XY, a sette giorni di vita presenta: febbre, irritabilità, rifiuto dell'alimentazione, calo ponderale, addome globoso (con epatosplenomegalia), vomiti biliari, feci acoliche e lesioni cutanee purpuriche. Agli esami ematochimici rialzo degli indici di flogosi, pancitopenia, ipertrigliceridemia, iperferritinemia, ipoalbuminemia e diselettrolitemia. Viene eseguita biopsia cutanea diagnostica per ICL ed iniziata terapia con metilprednisolone e vinblastina (protocollo LCH-IV SIOP). In considerazione del progressivo scadimento delle condizioni generali, nel sospetto di forma emofagocitica primaria, viene avviato screening citofluorimetrico presso centro di riferimento che esclude difetti di citotossicità e ipotizza Linfoistiocitosi Emofagocitica (HLH) sporadica scatenata da infezione virale (positività su feci per Rotavirus) in corso di ICL multisistemica, BRAF mutata (V600E). Per persistenza di condizioni cliniche scadenti, arresto dell'accrescimento e gravi sanguinamenti gastrointestinali in corso di chemioterapia (endoscopie ripetute escludono localizzazione di malattia riscontrando soltanto multiple ulcere indotte da steroidi) si decide di intraprendere terapia (week+7) con inibitore di BRAF: Vemurafenib alla dose empirica mediana di 20 mg/kg/die. Con la modifica terapeutica si è ottenuta ottima risposta clinica cutanea (week+9), normalizzazione degli esami ematochimici, ripresa dell'alimentazione e della crescita persistente a 6 mesi di follow-up.

P015

STUDIO EUROPEO SULLA CAPACITA' DI DIAGNOSI DEI TUMORI RARI PEDIATRICI: IL MODELLO DEL BLASTOMA PLEUROPOLMONARE

A. Tagarelli, V. Grigoletto, D. Orbach, R. Lopez, T.B. Ami, A. Pourtsidis, E. Bien, G. Österlundh, A. Kolenova, M. Cesen, C. Devalck, E Koscielniak, M. Sparber-Sauer, J. Zsiros, P. Mazanek, H. Glosli, C. Rechnitzer, D. Konstantinov, J. Rascon, J. Roganovic, Z. Jakab, N. Farinha, G. Bisogno

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Università degli studi di Padova

INTRODUZIONE: La diagnosi dei tumori rari in età pediatrica (VRT) è spesso impegnativa e complessa. Questo studio analizza come caso paradigmatico di tumore raro il Blastoma Pleuropolmonare (BPP), una neoplasia intratoracica potenzialmente aggressiva che viene talvolta confusa con lesioni malformative o con altre forme tumorali. **SCOPO:** dello studio è individuare eventuali disparità tra Paesi Europei nella capacità di diagnosticare il BPP.

MATERIALI E METODI: La raccolta dati ha riguardato i casi di BPP registrati nel periodo 2000-2014 in Europa, tramite l'invio di un questionario ai medici referenti di ciascuna nazione per i VRT. Il numero di casi registrati è stato confrontato con il numero di casi attesi, calcolato in base ai dati epidemiologici sulla popolazione pediatrica (www.Eurostat.it).

RISULTATI: Sono stati registrati 127 casi in 25 Paesi, a fronte dei 121 attesi. I casi registrati sono inferiori agli

attesi soprattutto nelle nazioni dell'Europa Orientale, in alcune delle quali non è stato diagnosticato nessun caso di BPP. Nei Paesi dove esistono gruppi cooperativi dedicati ai VRT il numero di casi registrati soddisfa il numero dei casi attesi, talvolta superandolo, come in Italia, Francia e Polonia.

CONCLUSIONI: La capacità di diagnosticare il BPP è differente tra i diversi Stati europei. Nei Paesi dove non è presente un registro dei VRT la reale incidenza dei BPP appare sottostimata. L'introduzione di un Registro Europeo per i tumori rari pediatrici e la creazione di network internazionali potrebbero consentire in futuro maggiore omogeneità nella capacità di diagnosi dei VRT.



Figura 1.

P016

TUMORE NEUROBLASTICO PERIFERICO (TNP) E INVASIONE DEL CANALE SPINALE (SCI): STUDIO/REGISTRO INTERNAZIONALE PROSPETTICO COORDINATO DAL GRUPPO NEUROBLASTOMA DELL'AIEOP

S. Vetrella¹, B. De-Bernardi², A. Di-Cataldo³, E. Tirtei⁴, M. Podda⁵, A. Castellano⁶, F. De-Leonardis⁷, M. Provenzi⁸, R. Haupt², G. Erminio², S. Sorrentino²
AORN Santobono-Pausilipon

INTRODUZIONE: Il Registro SIOPEN NB-SCI rappresenta il primo studio prospettico internazionale relativo a questa variante clinica dei TNP. Tra i suoi scopi: 1) migliorare le conoscenze sulla storia naturale dei TNP con SCI, 2) valutare gli effetti di alcuni fattori di rischio sull'outcome, 3) proporre linee-guida diagnostico-terapeutico.

RISULTATI: Nel periodo 6.2014-2.2018 sono stati registrati 87 pazienti (età mediana 12 mesi) provenienti da 11 nazioni. L'istologia più frequente è stata neuroblastoma scarsamente differenziato. L'8% delle neoplasie aveva amplificazione di MYCN. Il 65% aveva malattia di stadio L2; il 48% aveva localizzazione addominale, toracica nel 40% dei casi. In 86/87 casi lo studio radiologico è stato eseguito con la RM. La SCI era <33% nel 17% dei casi, 33-66% nel 31% e >66% nel 46% dei casi valutabili. 49 pazienti (60%) erano sintomatici con deficit motorio in 37(46%), dolore in 25(31%), disfunzione degli sfinteri in 7 casi (9%). La presenza dei sintomi sembra correlare col grado ma non coi il livello spinale di SCI. L'approccio terapeutico iniziale è stato chemioterapia nel 89% dei casi e neurochirurgia nel 22%, quest'ultima correlata alla presenza/assenza dei sintomi. Il follow-up è di 12 mesi. A due mesi dalla diagnosi il 62% dei pazienti presentava miglioramento/risoluzione del motor deficit. **CONCLUSIONI:** Il reclutamento è progressivamente aumentato grazie alla adesione di un crescente numero di gruppi nazionali. La risposta ai sintomi è risultata lenta

ed è avvenuta nei primi 2-6 mesi. Tra i pazienti asintomatici la comparsa precoce dei sintomi è rara, mentre quella tardiva era espressione di progressione tumorale. I dati non consentono ancora di correlare presentazione clinica e trattamento con l'esito funzionale.

P017

UTILIZZO DEI FARMACI BIOSIMILARI E GENERICI NELLA PRATICA CLINICA. ESPERIENZA DELL'ISTITUTO G. GASLINI, GENOVA

L. Amoroso¹, I. Lorenzi², S. Gamba², V. Iurilli², P. Barabino², A. Garaventa¹

¹UOC Oncologia IRCCS Istituto G. Gaslini, ²UOC Farmacia IRCCS Istituto G. Gaslini

INTRODUZIONE: Generico è un farmaco contenente la stessa quantità di principio attivo di un prodotto di riferimento di sintesi con brevetto scaduto, per cui sia stata dimostrata la bioequivalenza mediante appropriati studi di biodisponibilità. Le uniche differenze tra il farmaco "brand" e il corrispettivo generico possono essere a carico degli eccipienti. Per i farmaci biosimilari il processo di produzione è più complesso quindi il farmaco sarà simile ma non identico al "brand". Per tali motivi, l'autorizzazione all'immissione in commercio di un biosimilare richiede la conduzione di una procedura sperimentale in cui il biosimilare viene confrontato con il corrispettivo "brand" da un punto di vista fisico-chimico, pre-clinico e clinico. **MATERIALI E METODI:** Abbiamo analizzato retrospettivamente l'utilizzo nel 2017 dei farmaci biosimilari e bioequivalenti con l'intento di valutare l'abbattimento dei costi ed eventuali eventi avversi (AE).

RISULTATI: Nel 2017 sono stati utilizzati i biosimilari della eritropoietina, filgrastim e rituximab e il generico dell'imatinib. La riduzione della spesa è stata per il filgrastim pari all'88% (circa 55.000 euro); per il rituximab è esigua perché il biosimilare è disponibile da settembre 2017 (7% equivalente a 3900 euro); per l'eritropoietina pari al 6% (difficoltà di shiftare alcuni pazienti complicati). Per l'imatinib la scelta del generico adeguato alle esigenze pediatriche è stata effettuata considerando le indicazioni registrate (spesso diverse), gli eccipienti e la presenza nella gara regionale; il risparmio è equivalente all'87% (circa 75.000 euro). Non è stato segnalato alcun AE.

CONCLUSIONI: Possiamo affermare che tali farmaci rappresentano un'opportunità in termini di contenimento dei costi sanitari.

P018

INTEGRAZIONE PRECOCE DELLE CURE PALLIATIVE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA. ESPERIENZA DELL'ISTITUTO G. GASLINI, GENOVA

L. Amoroso¹, D. Caprino², L. Manfredini², O. Bellagamba², F.G. Naselli¹, S. Dallorso²

¹UOC Oncologia Istituto G. Gaslini, ²UOSD Assistenza Domiciliare e Continuità delle Cure Istituto G. Gaslini

INTRODUZIONE: Il team di Assistenza Domiciliare (AD) ha tra i suoi compiti quello di erogare cure palliative (CP), a domicilio e all'interno dell'Istituto Gaslini. Le

CP sono la presa in carico globale del paziente in tutte le fasi della malattia. Abbiamo valutato il tempo intercorso tra diagnosi e presa in carico da parte del team di AD in riferimento alle prestazioni di CP.

MATERIALI E METODI: Nel biennio 2016-2017 sono stati presi in carico dal team di AD 160 pazienti; dei 37 (25%) in CP, 19 erano oncologici con diagnosi di neuroblastoma (6), tumore cerebrale (4), sarcoma-rabdomiosarcoma (5), tumore germinale (2) e tumore benigno (2). L'età media alla diagnosi era di 8 anni (1-25 anni). La presa in carico da parte del team di AD è avvenuta in media a 7 mesi dalla diagnosi (14 giorni-2,5 anni).

RISULTATI: Sedici/19 pazienti sono stati riferiti all'AD al momento della recidiva, 3 sono stati presi in carico precocemente, avvalorando l'errato concetto che le CP siano rivolte solo a pazienti in fase avanzata di malattia.

CONCLUSIONI: Il precoce affiancamento tra cure oncologiche e CP determina, attraverso la gestione complessiva dei sintomi e la riduzione dell'ansia generata dall'introduzione tardiva delle CP, un miglioramento dell'assistenza globale, dell'umore, della qualità di vita e in un prolungamento della sopravvivenza, rispetto a chi riceve solo cure oncologiche. (JS Temel *et al.* N Engl J Med, 2010). In questa ottica, abbiamo attivato un progetto che prevede l'integrazione del team delle cure palliative all'équipe oncologica, nell'arco di 30 giorni dalla diagnosi.

P019

DOSAGGIO DI UN PANNELLO DI OTTO METABOLITI DELLE CATECOLAMINE URINARIE MEDIANTE CROMATOGRAFIA LIQUIDA-ACCOPPIATA ALLA SPETTROMETRIA DI MASSA TANDEM (LC-MS/MS) IN NEUROBLASTOMA ALL'ESORDIO

G. Cangemi¹, S. Barco¹, M. Bruschi², A. Petretto¹, G. Erminio³, G. Tripodi¹, A. Garaventa⁴, S. Sorrentino⁴

¹Laboratorio Centrale di Analisi, Istituto Giannina Gaslini, ²UO Nefrologia, Istituto Giannina Gaslini, ³Unità di Biostatistica, Istituto Giannina Gaslini, ⁴UOC Oncologia, Istituto Giannina Gaslini

INTRODUZIONE: L'acido vanilmandelico(VMA) e omovanillico(HVA) sono comunemente dosati nelle urine di pazienti con neuroblastoma(NB). La loro accuratezza diagnostica è molto elevata, in particolare negli stadi 4-4S, e il rapporto VMA/HVA è un fattore prognostico indipendente in pazienti con malattia localizzata senza amplificazione di MYCN. L'analisi di un più ampio pannello di metaboliti delle catecolamine urinarie può migliorare la loro accuratezza diagnostica e prognostica. Il metodo standard per la misurazione delle catecolamine è la cromatografia liquida ad alta pressione con rivelatore elettrochimico(HPLC-EC) che fornisce un'alta sensibilità ma richiede lunghi tempi di analisi. La cromatografia liquida associata alla spettrometria di massa tandem(LC-MS/MS) potrebbe garantire un'analisi molto rapida e specifica da volumi di campione limitati e una valutazione di un pannello più ampio di metaboliti mirati.

RISULTATI: Abbiamo analizzato un profilo di 8 metaboliti delle catecolamine urinarie (VMA, HVA, epinefri-

na[E], norepinefrina[NE], dopamina, metanefrina[MN], normetanefrina[NMN] e 3-metossitiramina[3-MT]) in campioni di urina di 79 pazienti con NB all'esordio (età 2 mesi-10 anni) in stadi diversi (17 stadio 1-2, 12 stadio 3, 34 stadio 4 e 16 stadio 4S) mediante LC-MS/MS utilizzando un kit commerciale. L'uso combinato dell'analisi multivariata e della cluster analisi consente di distinguere le diverse fasi in un ristretto pannello di metaboliti. Un'associazione statisticamente significativa con la prognosi potrebbe essere trovata per NMN(p=0,01), MN(p=0,05) e VMA/HVA(p=0,0009). I livelli di NMN e MN erano più alti nei pazienti con malattia stabile o in remissione completa rispetto ai pazienti con malattia attiva o deceduti.

CONCLUSIONI: NMN e MN sono sottoprodotti della stessa via metabolica e hanno come prodotto finale VMA. Questo conferma l'ipotesi che una via noradrenergica potrebbe essere altamente espressa nei tumori con prognosi favorevole.

P020

INDICAZIONE AL TRAPIANTO RENALE IN UN CASO DI RECIDIVA METASTATICA TARDIVA DI TUMORE DI WILMS, IN SECONDA REMISSIONE COMPLETA. ESPERIENZA DELL'ISTITUTO G. GASLINI, GENOVA

C. Bava¹, L. Amoroso², M. Conte², A. Trivelli³, M. Nantron², C. Manzitti², E. Verrina³, A. Magnasco³

¹Università degli Studi di Genova, ²UOC Oncologia, Istituto G. Gaslini, ³UOC Nefrologia e dialisi, Istituto G. Gaslini

INTRODUZIONE: La recidiva tardiva di tumore di Wilms (TW) è rara con un'incidenza di 0,8% a 15 anni. Presentiamo un caso di recidiva metastatica tardiva sottoposta a nefrectomia bilaterale e chemioterapia supportata da emodialisi.

CASO CLINICO: In paziente con storia di policistosi familiare, veniva posta diagnosi di TW all'età di 6 anni, stadio III con anaplasia diffusa, trattato con chemioterapia, radioterapia e nefrectomia sinistra. Nonostante lo stretto follow-up clinico e radiologico in paziente monorene, la diagnosi di recidiva veniva posta in PS dove accedeva per dolore addominale acuto. In tale occasione, a distanza di 7 anni dalla prima diagnosi, si evidenziava massa renale di 13,5x9x9 cm complicata da trombosi intracavale, metastasi polmonari e insufficienza renale acuta (IRA). Dopo il primo ciclo di chemioterapia con vincristina (VCR) e actinomicina-d (ACT-d) supportato da emodialisi si assisteva a rottura della neoplasia con emoperitoneo. Al recupero clinico proseguiva chemioterapia con VCR e ACT-d per un totale di 4 cicli. In considerazione del miglioramento della funzionalità renale veniva somministrato un ciclo VCR,ACT-d e Ifosfamide seguito da emodialisi e 3 cicli Topotecan-Temozolomide. Si procedeva quindi a nefrectomia destra con tromboectomia VCI e a metastasectomia polmonare differita. A 24 mesi dalla recidiva, la paziente è in remissione completa con terapia ormonale sostitutiva ed emodialisi trisettimanale.

DISCUSSIONE: Nonostante l'IRA e la nefrectomia bilaterale è stato possibile effettuare chemioterapia supportata da emodialisi in assenza di tossicità maggiori. Ci si chiede quale sia la giusta tempistica per un trapianto renale, i convenzionali 5 anni vs 2-3 anni come da recenti studi clinici.

P021

IPERCALCEMIA PARANEOPLASTICA IN PEDIATRIA: UN CASO DI DISGERMINOMA OVARICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

A. Caroleo¹, L. Amoroso², C. Manzitti², A. Garaventa², M. Conte²

¹Università degli Studi di Genova, ²UOC Oncologia, Istituto G. Gaslini

INTRODUZIONE: L'ipercalcemia paraneoplastica è un riscontro frequente nei pazienti adulti (10-30%) mentre costituisce un'evenienza sporadica in ambito pediatrico (0.5-1.3%) e la sua associazione con il disgerminoma, tumore maligno dell'ovaio più comune in pediatria, è descritta in rarissimi casi, costituendo generalmente una manifestazione del carcinoma ovarico.

CASO CLINICO: Ragazza di 15 anni giunta in PS per addominalgie, vomito e calo ponderale (-5kg in un mese). Eseguita ecografia addome e RM con evidenza di massa di 10,5x16,7x20cm verosimilmente a carico dell'ovaio destro. Nell'ipotesi di neoplasia pelvica e considerati i livelli di LDH 2569 U/l e betaHCG 335mU/ml veniva eseguita biopsia eco-guidata con diagnosi istologica di disgerminoma ovarico. Per il riscontro di alterata funzionalità renale [(creatinina elevata 1,49mg/dl con clearance 50ml/min, uricemia 10 mg/dl (v.n.<6)] associata a ipercalcemia (Ca⁺⁺ 7mEq/l), si decideva per una chemioterapia meno nefrotossica con Carboplatino in sostituzione del Cisplatino (protocollo TCGM 2004) e nel sospetto di ipercalcemia paraneoplastica, veniva dosato PTH, risultato pressochè soppresso. In concomitanza alla risposta tumorale si segnalava un miglioramento della calcemia, regredita completamente dopo l'exeresi chirurgica mediante ovaro-salpingectomia destra.

DISCUSSIONE: Nel nostro caso la rimozione del tumore ha determinato la risoluzione dell'ipercalcemia a conferma della sua origine paraneoplastica. Nonostante la funzionalità renale alterata, la scelta di avviare una chemioterapia meno nefrotossica ha consentito un'adeguato trattamento e risoluzione del quadro renale. L'ipercalcemia come sindrome paraneoplastica costituisce un'evenienza rara nei tumori pediatrici e ancor di più nei disgerminomi, essendo descritti solo 9 casi analoghi.

P022

L'AMPLIFICAZIONE DEGLI ONCOGENI CDK4, MDM2 E FRS2 È ASSOCIATA A NEUROBLASTOMI ALTO RISCHIO CON CARATTERISTICHE CLINICHE ATIPICHE

A. Pezzolo¹, M. Ognibene¹, M. Morini², A. Caroleo³, M. Conte³, A. Di-Cataldo⁴, S. Vetrella⁵, A. Garaventa³, L. Amoroso³

¹Laboratorio Cellule Staminali Post Natali e Terapie Cellulari, Istituto G. Gaslini, ²Laboratorio di Biologia Molecolare, Istituto G. Gaslini, ³UOC Oncologia, Istituto G. Gaslini, ⁴UOC Emato-oncologia, Policlinico di Catania, ⁵UOC Oncologia, AORN Santobonopausilipon

INTRODUZIONE: Il neuroblastoma presenta una rilevante eterogeneità clinica e genetica. Sia nei tumori primari che nelle metastasi sono state osservate diverse alterazioni genomiche somatiche ricorrenti, principalmente anomalie cromosomiche strutturali. La delezione dei cromosomi 1p, 3p, 4p, 11q e la duplicazione dei cromosomi 1q, 2p e 17q sono frequenti e hanno un impatto prognostico sfavorevole. La caratterizzazione di alterazioni genetiche aggiuntive, che possano essere utilizzate come marcatori prognostici e/o predittivi, è di grande importanza clinica al fine di fornire il miglior trattamento possibile ai pazienti.

MATERIALI E METODI: Utilizzando la tecnica dell'array-CGH abbiamo analizzato retrospettivamente le alterazioni cromosomiche di un piccolo gruppo di pazienti affetti da neuroblastoma ad alto rischio con metastasi atipiche. RISULTATI: Dei 19 pazienti affetti da neuroblastoma stadio 4, con presentazione clinica atipica per sede di metastasi (polmone, rene, ghiandola mammaria, etc), 5 pazienti presentavano anomalie del cromosoma 12. Alcuni casi presentavano duplicazione dell'intero cromosoma, altri avevano un alto grado di amplificazione di due o più regioni sul braccio lungo: 12q13.3-q14.1, 12q14.1 e 12q15 coinvolgenti gli oncogeni CKD4 (12q14.1), FRS2 (12q15) e MDM2 (12q15). Interessante il fatto che i 2 pazienti con 12q-amplificati avevano entrambi metastasi polmonari.

CONCLUSIONI: I neuroblastomi 12q-amplificati potrebbero mostrare caratteristiche cliniche distinte e potrebbero beneficiare di una terapia mirata con gli inibitori di CDK4/CDK6, in caso di recidiva o progressione.

P023

5 EPISODI STROKE-LIKE DOPO SOMMINISTRAZIONE DI METOTREXATE AD ALTE DOSI E INTRATECALE

E. Legnani, R. Rondelli, R. Masetti, F. Melchionda, E. Facchini, M.E. Cantarini, D. Zama, B. Rivalta, V. Di-Natale, A. Prete, A. Pession

Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", UO Pediatria, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna

INTRODUZIONE: Il Metotrexate (MTX) è un inibitore della Diidrofolatoreddutasi e supera la barriera ematoencefalica se somministrato per via intratecale (IT) o ad alte dosi per via endovenosa (Hdev), >1 g/mq. La neurotossicità da MTX può essere acuta, subacuta o ritardata e si manifesta con episodi stroke-like.

MATERIALI E METODI: A 60 pazienti affetti da LAL arruolati nel protocollo AIEOP LAL 2009 e a 7 arruolati nel protocollo AIEOP LAL 2017 presso il nostro Centro sono stati somministrati MTX-HDev ed IT. La neurotossicità si è presentata in 4/60 pazienti (6,6%) arruolati al

primo protocollo e 1/7 (14,2%) arruolati al secondo. Dopo esecuzione di esami ematici, TAC, ecocardiogramma e EEG è stata posta diagnosi di neurotossicità da MTX.

RISULTATI: I 5 pazienti erano affetti da LAL-pB, SNC neg, GPR. L'esordio è avvenuto in 3 casi entro 10 giorni dalla somministrazione di MTX-IT (protocollo II), in 2 casi dopo il III blocco della fase M (1 dopo 10 e 1 dopo 12 giorni). Tutti i pazienti hanno manifestato una sintomatologia stroke-like caratterizzata da paresi di uno o più arti o di un emisoma, in 2 associata ad afasia, 1 a paralisi centrale del VII nervo cranico e 1 a disturbi dell'equilibrio. La RMN encefalo ha mostrato alterazioni in 3 casi (mielinopatia). Tutti i casi hanno presentato una risoluzione clinica completa entro 72 ore.

CONCLUSIONI: Dopo aver escluso cause tromboemboliche ed emorragiche, il MTX può essere responsabile di episodi stroke-like associati a neurotossicità a rapida e spontanea risoluzione clinica.

P024

IRINOTECAN E TEMOZOLAMIDE NEI PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA RECIDIVATO O REFRATTARIO: L'ESPERIENZA DEL CENTRO DI BOLOGNA

E. Legnani, R. Rondelli, R. Masetti, F. Melchionda, E. Facchini, M.E. Cantarini, D. Zama, B. Rivalta, G. Bolasco, A. Prete, A. Pession

Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", UO Pediatria, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna

INTRODUZIONE: La prognosi dei pazienti affetti da neuroblastoma metastatico alla diagnosi (NBL HR) IV stadio recidivati/refrattari è molto severa. Studi recenti hanno evidenziato come la combinazione di Irinotecan e Temozolamide (TEMIRI) sia una opzione di trattamento ben tollerata anche in pazienti sottoposti a precedenti terapie. Riportiamo i risultati ottenuti presso il Centro di Oncologia e Ematologia Pediatrica di Bologna.

METODI: Dal 1/1/2014 al 28/2/2018 sono stati trattati 7 pazienti con NBL HR IV stadio recidivato o refrattario (Tab.1) con Irinotecan (50 mg/mq/die ev per 5 giorni) e Temozolamide (100 mg/mq/die per os per 5 giorni) ogni 21 giorni. All'inizio del trattamento, 2 pz erano in I recidiva, 1 in II recidiva e 4 in progressione di malattia.

Tabella 1.

Id	Sex	Age (years)	Stage	Previous therapy	Response to previous therapy	Time to relapse (months)	Site of relapse	Performance	ECOG	ECOG at start of treatment	ECOG at end of treatment	Response to treatment	Time to progression (months)	Survival (months)	Death cause
1	M	10	IV	Chemotherapy	CR	12	Local	Good	0	0	0	CR	12	12	Progression
2	F	10	IV	Chemotherapy	CR	12	Local	Good	0	0	0	CR	12	12	Progression
3	M	10	IV	Chemotherapy	CR	12	Local	Good	0	0	0	CR	12	12	Progression
4	F	10	IV	Chemotherapy	CR	12	Local	Good	0	0	0	CR	12	12	Progression
5	M	10	IV	Chemotherapy	CR	12	Local	Good	0	0	0	CR	12	12	Progression

RISULTATI: Sono stati somministrati 109 cicli di TEMIRI con una mediana di 13 [4-30] in 7 pazienti (3 F e 4 M), età mediana 8 anni [3-11], in regime di ricovero diurno. La tossicità osservata è stata modesta, superando il III grado CTCAE in 2 casi. Dopo un periodo di osservazione mediano di 28 mesi (5-33), 2 pazienti (28,6%) sono in RC, 1(14,3%) in RP, 2(28,6%)recidivati/progrediti, 1(14,3%) deceduto per progressione di malattia, 1 non ha

ancora eseguito rivalutazione. La SUR a 4 anni è pari a 83.3%, l' EFS a 31.2%.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza ribadisce la tollerabilità del TEMIRI in pazienti già ampiamente trattati. Il TEMIRI si conferma come terapia di salvataggio per trattare NBL refrattario o recidivato garantendo al paziente un'ottima qualità di vita.

P025

GLIOMI DI BASSO GRADO IN ETÀ PEDIATRICA: CONFRONTO TRA BAMBINI CON NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1 (NF1) E CASI SPORADICI

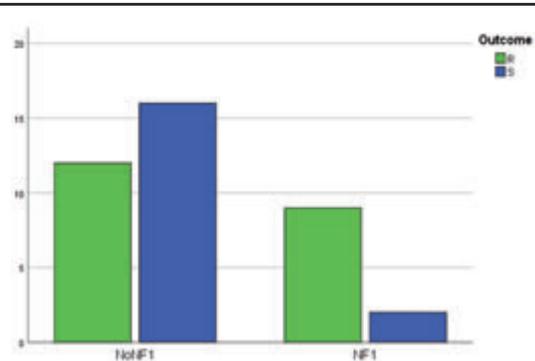
S. Triarico, A. Campanelli, M.A. Capozza, P. Maurizi, G. Attinà, S. Mastrangelo, A. Ruggiero

Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" Università Cattolica Roma

INTRODUZIONE: I gliomi di basso grado sono i tumori cerebrali più frequenti in età pediatrica e interessano il 15-20% dei soggetti con Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1).

PAZIENTI E METODI: Presso l'Unità di Oncologia Pediatrica del Policlinico "A. Gemelli" tra il 1990 e il 2017 sono stati trattati 60 pazienti (34 maschi e 26 femmine), età mediana 4 anni, affetti da glioma di basso grado (42 casi sporadici e 18 con NF1). 39 pazienti (28 casi sporadici e 11 con NF1), sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico esclusivo (con Vincristina e Carboplatino) o dopo intervento chirurgico. Il follow-up mediano è risultato pari a 5 anni e 5 mesi.

Figura 1.



RISULTATI: L'analisi delle RMN encefalo di fine induzione e consolidamento ha consentito di individuare i pazienti con riduzione di malattia (diminuzione delle dimensioni tumorali >20%) e con stabilità di malattia. La riduzione di malattia è stata raggiunta in 12 pazienti su 28 (42,8%) tra i casi sporadici e in 8 pazienti su 11 (72,7%) tra quelli affetti da NF1, con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (p<0,05). La risposta alla terapia in entrambi i gruppi di pazienti non è stata influenzata significativamente da sesso, età, sede tumorale e istopatologia, sebbene riduzioni di malattia si siano verificate più frequentemente nei bambini al di sotto dei 3 anni.

CONCLUSIONI: Il nostro studio conferma che i pazienti pediatrici affetti da glioma di basso grado e NF1 ottengo-

no una risposta al trattamento chemioterapico significativamente maggiore rispetto ai pazienti non affetti da NF1.

P026

NEOPLASIA PAPILLARE UROTELIALE A BASSO POTENZIALE DI MALIGNITÀ DELL'ETÀ PEDIATRICA (PUNLMP): RECIDIVA MULTIFOCALE E STRATEGIE DI TRATTAMENTO

P. Maurizi¹, A. Calisti², G. Attinà¹, S. Mastrangelo¹, S. Triarico¹, M.A. Capozza¹, A. Ruggiero¹

¹Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Università Cattolica Roma, ²Chirurgia urologia Pediatrica, Ospedale "San Camillo Forlanini", Roma

INTRODUZIONE: Le Neoplasie Uroteliali a basso potenziale di malignità (PUNLMP) sono neoplasie vescicale molto rare, tipiche dell'età giovanile, con basso grading e stadio tumorale. Non sono descritti casi di forme multifocali nei bambini di età inferiore a 10 anni e non esistono raccomandazioni standardizzate per il trattamento in età pediatrica.

CASO CLINICO: Bambino di 8 anni con ematuria macroscopica e diagnosi cistoscopica di struttura papillomatosa (diametro 2cm) del meato ureterale destro, sottoposto ad asportazione completa dell'eteroformazione per via trans-uretrale (diagnosi istologica di Neoplasia uroteliale a basso potenziale di malignità, non infiltrante il connettivo sub-epiteliale, classificazione WHO/ISUP 1998). Proseguiva follow-up a cadenza semestrale e alla cistoscopia eseguita dopo un anno si riscontrava recidiva multifocale di malattia, con lesioni superficiali, infiltranti a livello delle pareti laterali e del fondo vescicale (diametro max 3.5cm), in assenza di infiltrazione del muscolo detrusore della vescica e lesioni ripetitive. Iniziava trattamento chemioterapico di Induzione, con instillazioni endovesicali di Mitomicina C (MMC), 20mg ogni settimana per 8 settimane, ottenendo regressione completa delle lesioni, senza eventi avversi, evitando la cistectomia. Si proseguiva Mantenimento con MMC endovesicale, 20mg al mese per 6 mesi. I controlli di follow-up ripetuti fino a 5 anni dalla fine del trattamento hanno confermato la remissione di malattia e una funzionalità vescicale normale.

CONCLUSIONI: L'instillazione endovesicale di MMC rappresenta una opzione terapeutica sicura ed efficace nei pazienti affetti da PUNLMPs recidivati ad Alto Rischio, applicabile anche in età pediatrica permettendo di ottenere la guarigione e salvaguardando l'organo e la sua funzionalità.

P027

STUDIO DI FASE 1 DELL'INIBITORE EZH2, TAZEMETOSTAT, IN BAMBINI CON TUMORI INI1-NEGATIVI RICADUTI O REFRATTARI INCLUSI TUMORE RABDOIDE, SARCOMA EPITELIOIDE, CORDOMA E SINOVIALSARCOMA

N. Puma¹, L. Bergamaschi¹, S. Chiaravalli¹, G. Gattuso¹, E. Barzanò¹, S. Chi², M. Fouladi³,

N. Shukla⁴, F. Bourdeaut⁵, A. Margol⁶, G. Makin⁷, G. McCowage⁸, C. Wetmore⁹, M. Macy¹⁰, T. Laetsch¹¹, D. Hargrave¹², N. Pinto¹³, J. Yi¹⁴, D. Ebb¹⁵, G. Robinson¹⁶, M. Roche¹⁷, B. Suttle¹⁷, A. Clawson¹⁷, P. Ho¹⁷, J. Rodstrom¹⁷, S. Daigle¹⁷, K. Nysom¹⁸, M. Casanova¹

¹Oncologia pediatrica Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia, ²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, ³Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH, USA, ⁴Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA, ⁵Curie Institute, Paris, France, ⁶Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA, USA, ⁷University of Manchester, Manchester, England, UK, ⁸Cancer Centre for Children at The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia, ⁹Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA, ¹⁰Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA, ¹¹University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA, ¹²Great Ormond Street Hospital for Children, London, England, UK, ¹³Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA, ¹⁴Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA, ¹⁵Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, ¹⁶St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA, ¹⁷Epizyme, Cambridge, MA, USA, ¹⁸Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Tazemetostat, potente e selettivo inibitore di EZH2, si è dimostrato in grado di indurre regressione tumorale in modelli preclinici di tumori INI1 negativi (SMARCB1), tipicamente tumori rabdoidi, sarcomi epitelioidi (ES) e cordomi, e risposte cliniche in adulti con ES o cordomi. Riportiamo i risultati preliminari di uno studio pediatrico di fase 1 (dose escalation). Si tratta di uno studio multicentrico con disegno "rolling 6" che valuta tazemetostat sospensione orale 2 volte/die (BID) in pazienti pediatriche (6 mesi-21 anni). La risposta clinica viene valutata ogni 8 settimane. Gli obiettivi primari comprendono identificazione di tossicità dose-limitante (DLT) e dose raccomandata in fase 2 (RP2D), i secondari sicurezza/tollerabilità, farmacocinetica e durata della risposta. Sono stati trattati 46 pazienti a 7 livelli di dose: 240 (n=8), 300 (n=6), 400 (n=6), 520 (n=7), 700 (n=6), 900 (n=6) e 1200 mg/mq BID (n=7). Una DLT con dispnea (grado 4)/ipossia (grado 3) si è verificata in 1 paziente alla dose 300 mg/mq. Gli eventi avversi erano lievi-moderati. Le concentrazioni plasmatiche sono risultate proporzionali alla dose e minori al giorno 15 vs giorno 1. L'esposizione media nella coorte 1200 mg/mq era circa 4 volte maggiore della RP2D dell'adulto di 800 mg BID. Risposte complete o parziali secondo RECIST/RANO si sono verificate in pazienti con ES (n=1), cordoma (n=2) e ATRT (n=1) alle dosi tra 520 e 900mg/mq. Tazemetostat è ben tollerato e ha una promettente azione nei tumori INI1-negativi. La RP2D individuata è di 1200 mg/mq 2 volte/die che risulta in un'esposizione sistemica maggiore dell'adulto.

P028

L'EFFICACIA DELLE SIMULTANEOUS CARE NELLE CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE

F. Borrometi, L. Celentano, B. Palmentieri,

M. Palumbo, R. Capasso, L. Saggiomo, G. Catuogno
AORN Santobono-Pausilipon, Centro Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche

Nell'ambito delle Cure Palliative Pediatriche il modello delle Simultaneous Care, teso ad offrire cure palliative in maniera incrementale durante la malattia, è ritenuto ottimale per rispondere ai bisogni di pazienti seguiti in palliazione. La precoce presa in carico consente infatti una migliore assistenza. Presso il nostro Centro lavora un'équipe multidisciplinare di anestesisti/infermieri/psicologi/musicoterapisti che hanno adottato questo modello per realizzare un lavoro integrato con onco-ematologi/neurochirurghi. Tuttavia un ostacolo ad aderire al modello era una tardiva presa in carico del paziente per segnalazione in fase già avanzata di malattia. Per fronteggiare quest'ostacolo si sono organizzati incontri quindicinali tra la nostra équipe e gli onco-ematologi per identificare precocemente pazienti eleggibili alle cure palliative e consentirne una tempestiva presa in carico. Un database, realizzato per monitorare il lavoro, ha verificato a posteriori l'efficacia di questo approccio. Dal database emerge, infatti, che nel tempo le segnalazioni avvengono nella fase diagnostica e non più in quella avanzata di malattia, migliorando l'approccio al paziente e incrementando il tempo della presa in carico dai 2 agli 11 mesi. La precoce presa in carico ha consentito un'accurata analisi dei bisogni di 43 pazienti oncologici seguiti nel periodo tra 01/2017 e 03/2018. Discussioni in briefing hanno permesso interventi individualizzati di sostegno psicologico, musicoterapia, assistenza domiciliare, collaborazione con le associazioni, per un totale di 95 interventi. Si osserva dal database una trasformazione dell'idea di palliazione, intesa inizialmente come terminalità, considerata poi approccio integrato al paziente, favorendo sin dalla diagnosi la strutturazione di un'assistenza continuativa e multidimensionale.

P029

CURE PALLIATIVE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: MODELLO DI INTEGRAZIONE TRA OSPEDALE, TERRITORIO E DOMICILIO

M. Podda, E. Schiavello, G. Visconti, R. Luksch, M. Terenziani, A. Ferrari, M. Casanova, F. Spreafico, C. Meazza, M. Armiraglio, G. Casiraghi, C. Clerici, M. Massimino

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori di Milano, Associazione Vidas

INTRODUZIONE E METODI: Le cure palliative pediatriche (CPP) sono "meno codificate" rispetto quelle dell'adulto. Una integrazione flessibile delle CPP all'interno del progetto di cura del paziente sarebbe auspicabile, anche dalla diagnosi se necessario. Si descrive la collaborazione con una associazione operante sul territorio di Milano e provincia come modello di presa in carico del paziente in parallelo. Sono stati strutturati degli incontri virtuali tra le due équipe che permettessero di valutare eleggibilità, percorso di cura e problematiche della fase terminale dei pazienti.

RISULTATI: Dall'1/2015 al 3/2018 trentaquattro pazienti (età mediana 12 anni) sono stati arruolati. 16/34 pazienti erano affetti da neoplasie SNC, 12 da sarcomi. 25/34 sono deceduti, 15 al domicilio, 8 in hospice, solo 1 presso l'istituto di cura, 1 presso altro ospedale. Nessuno è deceduto in degenze di rianimazione. Il tempo mediano tra attivazione delle CP e decesso è stato 134 giorni (range 2-630). 27/34 pazienti hanno proseguito un trattamento radio/chemioterapico in contemporanea alle CPP, 8/27 arruolati in studi di Fase I/II. La presenza dell'assistenza domiciliare ha permesso la programmazione di ricoveri per la gestione di trattamenti e complicanze senza accessi in pronto soccorso tranne in 2/34.

CONCLUSIONI: La strutturazione di un team multidisciplinare ha permesso una continuità assistenziale con gestione domiciliare di pazienti con complessi bisogni di cura. L'inserimento delle cure palliative in fase precoce di malattia ha permesso di creare un'alleanza terapeutica ottimale, permettendo alle famiglie un costante contatto con entrambe le équipe nelle diverse fasi di malattia senza perdere i riferimenti di cura.

P030

UN CASO DI MENINGIOMA A CELLULE CHIARE NEONATALE IN ASSENZA DI MUTAZIONI DEL GENE NF2

G. Giulietti, B. Rivalta, B. Rombi, D. Zama, L. Ronchi, M. Fois, F. Melchionda, A. Prete, R. Rondelli, A. Pession

UO Pediatria-Pession, Dipartimento della salute della donna del bambino e delle Malattie Urologiche, Azienda Ospedaliera-Universitaria S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia, Centro di Protonterapia, Ospedale Santa Chiara, Trento, Dipartimento di Radioterapia, Università di Bologna, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Orsola, Bologna

INTRODUZIONE: Il meningioma costituisce solo il 3% dei tumori cerebrali in età pediatrica e può essere la prima manifestazione della NF2 (neurofibromatosi tipo2), presente in circa il 40% dei casi. Sono state descritte mutazioni germline in eterozigosi nel gene SMARCE1 identificate nel 14% dei casi pediatrici.

RISULTATI: Si descrive il caso di un lattante con comparsa ad un mese di vita di ptosi palpebrale destra, rapidamente peggiorata con deficit del III nervo cranico destro (midriasi e ridotta motilità oculare). La RMN encefalo e spinale ha evidenziato processo espansivo della cisterna interpeduncolare contiguo al III nervo cranico di destra, senza secondarismi. La lesione, considerata non asportabile, è stata biopsiata con diagnosi istologica di meningioma a cellule chiare (CCM) (grado II WHO). In considerazione dell'istologia e della familiarità in linea materna per ipoacusia neurosensoriale dall'età giovane-adulta, il paziente ha eseguito analisi genetica per NF2 con esito negativo, negativa anche la ricerca di mutazioni germline di SMARCE1, in corso analisi whole genome sequencing sul campione tumorale per ricerca di nuove mutazioni coinvolte. Il piccolo è stato sottoposto a follow-up neuroradiologico bimestrale e dopo 6 mesi

dalla diagnosi all'età di 1 anno, per riscontro di progressione della malattia, a trattamento con protonterapia non essendo la lesione tumorale asportabile e considerata la scarsa risposta al trattamento chemioterapico.

CONCLUSIONI: Il follow-up clinico/radiologico potrà dare informazioni in merito al controllo di malattia e la comparsa di effetti collaterali acuti e cronici post-protonterapia. Di grande interesse inoltre la ricerca di nuovi eventi mutazionali possibilmente coinvolti nella patogenesi tumorale

P031

UTILIZZO DELLA PROTONTERAPIA NEI BAMBINI CON TUMORE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: L'ESPERIENZA DEL CENTRO DI ONCOLOGIA PEDIATRICA DI BOLOGNA E DEL CENTRO DI PROTONTERAPIA DI TRENTO

B. Rivalta¹, B. Rombi², D. Zama¹, S. Vennarini², D. Scarponi¹, L. Ronchi³, G. Giulietti¹, F. Melchionda¹, I. Ammendolia³, A. Prete¹, M. Amichetti², A. Pession¹

¹UO Pediatria-Pession, Dipartimento della salute della donna del bambino e delle Malattie Urologiche, Azienda Ospedaliera-Universitaria S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia, ²Centro di Protonterapia, Ospedale Santa Chiara, Trento, ³Dipartimento di Radioterapia, Università di Bologna, Ospedale S. Orsola, Bologna

INTRODUZIONE: La radioterapia ha un ruolo centrale nel trattamento dei bambini affetti da tumore del sistema nervoso centrale(SNC). La Protonterapia(PT) è una tecnica radioterapica che sfrutta le peculiarità fisiche dei protoni permettendo di depositare la dose nella regione tumorale risparmiando l'irradiazione dei tessuti critici circostanti; questi vantaggi possono tradursi nella riduzione degli effetti collaterali acuti e cronici senza ridurre l'efficacia terapeutica. Riportiamo i risultati della collaborazione del centro di Bologna con il centro di Protonterapia di Trento.

Tabella 1.

Numero di pazienti	Localizzazione	Stadio	Modalità di PT	Dose (Gy)	Effetti acuti	Effetti cronici	Survival a 5 anni	Survival a 10 anni
1	AT/RT	T3	PT	54	0	0	100%	100%
2	AT/RT	T3	PT	54	0	0	100%	100%
3	AT/RT	T3	PT	54	0	0	100%	100%
4	AT/RT	T3	PT	54	0	0	100%	100%
5	AT/RT	T3	PT	54	0	0	100%	100%
6	AT/RT	T3	PT	54	0	0	100%	100%
7	AT/RT	T3	PT	54	0	0	100%	100%
8	AT/RT	T3	PT	54	0	0	100%	100%
9	AT/RT	T3	PT	54	0	0	100%	100%
10	AT/RT	T3	PT	54	0	0	100%	100%

*CTCAE v4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03). AT/RT: atipical teratoid rhabdoid tumor; CSI: irradiazione cranio-spinale; FCP: fossa cranica posteriore; FCA: fossa cranica anteriore; GTR: resezione gross total; MB: Medulloblastoma; PD: progressione di malattia; PR: resezione parziale; PT: Protonterapia; RC: remissione completa; RP: remissione parziale; STR: resezione subtotal; WVI: irradiazione Whole Ventricle.

METODI: Dal 2015 sono stati trattati 10pz, età mediana: 6,5 anni[2-17,5], con tumore SNC. Al momento della PT

4 erano in RC e 6 in RP. 9/10 erano stati sottoposti ad intervento chirurgico, 1/10 a biopsia diagnostica. 8/10 pazienti avevano ricevuto chemioterapia (Tabella 1).

RISULTATI: 7/10 pazienti sono stati sottoposti a irradiazione in sedazione profonda quotidiana. La terapia è stata ben tollerata e completata senza interruzioni in tutti. Solo 3/10 pz hanno mostrato tossicità CTCAEv4 di grado >2: 2/10 transitoria neutropenia di grado 3 non associata a episodi infettivi; 1/10 fatigue e sonnolenza di grado 3 a circa 2 mesi post Protonterapia per aumento dimensionale transitorio della componente cistica. Tutti i pazienti sono vivi, in RC/SD dopo un periodo di osservazione mediano di 9 mesi [range: 2,5-28]. Una paziente con Germinoma ipofisario associato a deficit di crescita staturale ha mostrato una ripresa della crescita.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza ha evidenziato l'ottima tollerabilità della PT. Il follow-up permetterà di valutare le sequele a lungo termine dei pazienti trattati con questa metodica.

P032

IDENTIFICAZIONE MEDIANTE WHOLE TRANSCRIPTOME SEQUENCING (WTS) DEL TRASCRITTO EML4-NTRK3 IN UN CASO DI TUMORE MALIGNO DEL RENE

M. Fois¹, A. Astolfi², V. Indio², S. Serravalle¹, N.C.M. Salfi³, G. Giulietti¹, M.E. Cantarini¹, D. Zama¹, F. Melchionda¹, A. Prete¹, A. Pession¹

¹UO Pediatria-Pession, Dipartimento della salute della donna del bambino e delle Malattie Urologiche, Azienda Ospedaliera-Universitaria S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia, ²Centro Interdipartimentale di Ricerche sul Cancro "Giorgio Prodi", Università degli Studi di Bologna, ³UO Anatomia Patologica, Dipartimento della Medicina Diagnostica e della Prevenzione, Azienda Ospedaliera-Universitaria S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

INTRODUZIONE: Riarrangiamenti genici di NTRK (trascritto ETV6-NTRK3) sono presenti in circa il 70% dei casi di Fibrosarcoma congenito infantile(CFS) e nella variante cellulare del nefroma mesoblastico congenito (CMN), entrambi usualmente ad esordio <1anno. Recentemente anche il trascritto EML4-NTRK3 è stato descritto in case report di queste patologie.

MATERIALI E METODI: Esordio a 4 anni di voluminosa massa addominale (13x19x14 cm) occupante il rene destro. Il quadro istologico-immunoistochimico ha deposto per Sarcoma a cellule chiare del rene (CCSK), la revisione istologica eseguita presso altri 3 centri di eccellenza nella diagnosi dei tumori renali pediatrici ha deposto per CCSK in due casi e T.Wilms anaplastico nel terzo. Dopo la nefrectomia totale, il paziente è stato sottoposto a trattamento chemioterapico previsto per le forme di CCSK St.III (Protocollo TW2003AIEOP), mantenendo la remissione completa con FUP di 7 anni. Il nostro caso è stato testato, ed è risultato negativo, per entrambe le alterazioni genetiche patognomoniche del CCSK di recente individuazione: l'internal tandem duplication (ITD) del gene BCOR (oltre il 98%) e la traslocazione

t(10;17)(q22;p13) YWHAЕ-FAM22 (circa 12%), pertanto abbiamo analizzato il tessuto tumorale mediante WTS che ha identificato il trascritto EML4-NTRK3, derivante dalla traslocazione t(2;15)(p21;q25.3). Il riarrangiamento è stato validato in RT-PCR e FISH.

CONCLUSIONI: Le moderne tecniche di sequenziamento hanno consentito di rilevare il coinvolgimento di una traslocazione altrimenti non ipotizzabile, considerando età del paziente e quadro anatomopatologico, e valutare l'implicazione diagnostica di alterazioni di NTRK3 anche al di fuori di CMN e CFS, nonché l'utilizzo di NTRK quale target terapeutico.

P033

L'ONCOLOGIA PEDIATRICA, TAPPA DEL PERCORSO FORMATIVO DI UN PEDIATRA

S. Sorrentino¹, A. Caroleo², P. Massirio², C. Bava², A. Garaventa¹

¹UOC Oncologia, Istituto G. Gaslini, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Genova

OBIETTIVO: Analizzare l'esperienza degli specializzandi di una delle più numerose Scuole di Specializzazione in Pediatria (Università di Genova) in merito alla frequenza presso la UOC Oncologia Pediatrica dell'Istituto G. Gaslini.

MATERIALI E METODI: Un questionario a risposta multipla è stato sottoposto a 40 specializzandi e a 12 neospecialisti che hanno frequentato, tra il 2° e il 5° anno di specializzazione, il reparto di oncologia dal 2012 al 2018. **RISULTATI:** Il 79.6% del campione ha ritenuto la sua esperienza buona-eccellente, ritenendola nel 100% dei casi importante per il proprio percorso formativo (per il 60.4% fondamentale). Tra le competenze acquisibili sono risultate di maggior interesse la diagnosi differenziale delle patologie tumorali, il rapporto col paziente oncologico, la comunicazione di prognosi infauste. L'80% circa si è sentito adeguato sul piano clinico-medico ed emotivo-relazionale. Il periodo mediano di frequenza è stato di 1 mese, ritenuto troppo breve e pertanto uno degli aspetti più rilevanti da migliorare. Il 44.9% ha mantenuto/sviluppato interesse per l'ambito.

CONCLUSIONI: Questa indagine ha evidenziato come l'esperienza in un reparto di oncologia sia ritenuta una tappa importante del percorso formativo del pediatra, in particolare per la maturazione del rapporto medico-paziente, nello specifico cronico/terminale. L'88% di chi aveva un pregresso interesse nei confronti della materia lo ha mantenuto ma con difficoltà è riuscito a svilupparlo/coltivarlo (corsi, congressi, etc...) al di fuori della rotazione. Sarebbe interessante allargare questa analisi a tutti gli specializzandi italiani in pediatria e specificatamente a coloro i quali vedono nell'oncologia pediatrica il loro futuro, per evidenziare le opportunità di miglioramento per le Scuole di Specializzazione e per l'AIEOP.

P034

IL TUMORE MIOFIBROBLASTICO INFIAMMATO: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

A. Crocoli¹, I. Russo², A. Di-Giannatale², A. Inserra¹,

M.D. De-Pasquale², A. Mastronuzzi², R. Cozza², R. Boldrini³, G.M. Milano²

¹Dipartimento di Chirurgia Generale e Toracica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Oncoematologia e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ³Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Il tumore miofibroblastico infiammatorio (TMI) è una neoplasia mesenchimale del gruppo dei sarcomi. Dal 2003 ad oggi, sono stati diagnosticati presso il nostro Centro 11 pazienti (8 maschi, 3 femmine; età media 7.9 anni, range 0.7-15.1). In 6 casi, la diagnosi è stata incidentale. Sei pazienti hanno presentato localizzazione polmonare, 3 omentale, 1 paratesticolare e 1 paziente all'arto. In 10 casi, la chirurgia del tumore primitivo è stata radicale, demolitiva in 6 casi, di cui con pneumonectomia in 2 pazienti, omentectomia in 3 pazienti, orchiectomia in 1 paziente. Le dimensioni della neoplasia all'asportazione erano: >5 cm in cinque pazienti, <5 cm in quattro pazienti e non valutabile in 2. Solo due pazienti hanno ricevuto terapia adiuvante, rispettivamente con Metotrexate più Vinorelbina e con anti-COX2, quest'ultimo caso tutt'ora in trattamento per massa residua a livello del tronco polmonare. Lo studio delle mutazioni di ALK è risultato positivo in un caso, negativo in 6 casi; in 4 casi non è stato eseguito per materiale inadeguato. Tutti i pazienti sono vivi (1 con malattia in terapia con anti COX2) ad un follow-up di 28.6 mesi. In linea con la nostra esperienza, nei casi di pneumopatia di natura da determinare, la diagnosi differenziale con un TMI dovrebbe essere sospettata ed una biopsia raccomandata prima di altro approccio chirurgico. In casi selezionati, e ad elevato rischio di chirurgia demolitiva, un trattamento neoadiuvante potrebbe facilitare l'atto chirurgico. (Alaggio *et al.* Cancer 2010, Kube *et al.* PBC 2018).

P035

L'IMPORTANZA DI UNA BUONA ACCOGLIENZA PER LO STABILIRSI DI UNA BUONA CURA DELLE FAMIGLIE MIGRANTI

T. Geuna, S. Asafei, F. Bona, E. Vassallo, G. Zucchetti, M. Bertolotti

SC Oncoematologia pediatrica, AOU Città della salute e della scienza di Torino

Le famiglie straniere migranti per la cura del figlio risultano particolarmente fragili, prive di punti di riferimento anche a causa delle difficoltà linguistiche. Nel corso della nostra esperienza abbiamo potuto verificare l'importanza che riveste una precoce presa in carico al momento dell'arrivo in ospedale in Italia. La proposta di colloqui conoscitivi della famiglia, in presenza di un mediatore culturale, infatti, favorisce la compliance verso l'equipe curante e permette di riconoscere i bisogni (sociali, assistenziali o psicologici) fornendo una adeguata risposta con sostegno psicologico o psicoterapeutico a seconda dei casi. Nel poster verranno illustrati i risultati preliminari dello studio che ha permesso di valutare la relazione

tra la qualità dell'accoglienza iniziale (N=157 famiglie dal 2007 al 2017) e la possibilità di identificare il livello di intervento psico-socio-assistenziale più idoneo. Per 84 famiglie (53%) vi è stata una conoscenza iniziale che ha permesso la rilevazione dei bisogni e la proposta di un intervento adeguato. Per 73 famiglie (47%) per le quali non è stato possibile un contatto iniziale, è stato estremamente difficoltoso (possibile solo nell'8%) attivare un intervento, anche a distanza di tempo, nonostante in alcuni di loro sia stata rilevata la presenza di criticità. I risultati mettono in evidenza l'importanza per le famiglie straniere di essere accolte fin dall'inizio dallo psicologo, coadiuvato dal mediatore, al fine di identificare e affrontare le criticità attraverso l'attuazione di un intervento adeguato che favorisca l'alleanza terapeutica tra le famiglie e l'equipe curante.

P036

ANALISI BIOMOLECOLARE NEL MEDULLOBLASTOMA: ESPERIENZA DI UN UNICO CENTRO

S. Minasi, M. Paiano, A. Clerico, F.R. Buttarelli, A. Schiavetti

Dipartimento di Neuroscienze Umane, UOC di Neuropatologia, Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria, UOC Oncologia Pediatrica, Università "La Sapienza", Roma

OBIETTIVI: Valutare retrospettivamente la rilevanza prognostica dei quattro sottogruppi molecolari noti e di uno specifico biomarker, il FSTL5, in pazienti con medulloblastoma, trattati in una singola istituzione.

METODI: Ventinove pazienti con medulloblastoma, sono stati trattati, dal 1998 al 2008, con chemioterapia post-chirurgia (2 cicli carboplatino/etoposide), seguiti da radioterapia (54Gy+23,4Gy rischio standard, 54Gy+36Gy alto rischio) chemioterapia post-radioterapia (4 cicli carboplatino/etoposide). I campioni istologici, revisionati, sono stati sottoposti ad indagine biomolecolare.

RISULTATI: Ventisei dei 29 soggetti (20M/9F), età mediana 11,2 anni, 11 basso rischio (BR), 15 alto rischio (HR), hanno completato il trattamento. La sopravvivenza libera da malattia (EFS) a 3-5 e 7 anni è stata rispettivamente del 90%,80%,75% per i BR e 40%,25%,19% per gli HR; la sopravvivenza globale (OS) 100%,90%,85,7% nei BR e 62,5%,62,5 e 56% per gli HR. Ventuno campioni istologici sono stati sottoposti ad indagini biomolecolari. La OS secondo i sottogruppi molecolari è stata: WNT 100%; SHH e gruppo non classificabili (NC) 66% e 60% rispettivamente; gruppi 3 e 4 <30% (differenza tra WNT e gruppi 3/4 pari a p value <0,05). Inoltre, la down-espressione di FSTL5 è associata a OS>80% versus OS<30% nei casi con over-espressione (p<0,05). I gruppi 3 e 4 sono caratterizzati da un alto livello di espressione di FSHL5, mentre SHH/WNT/NC da ipo-espressione (p value =0,02).

CONCLUSIONI: I tassi di sopravvivenza sono paragonabili a studi coevi, utilizzando farmaci notoriamente meno nefro-ototossici. Si conferma che i sottogruppi molecolari sono rilevanti per la stratificazione di rischio.

FSTL5 è un nuovo indicatore prognostico indipendente nel medulloblastoma

P037

FOCOLAIO DI INFEZIONE DA CRE IN UN REPARTO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

A. Nicolardi, F. De-Leonardis, T. Perillo, M. Grassi, G. Arcamone, V. Palmieri, N. Santoro

UOC Pediatria ad indirizzo oncoematologico ospedaliera, AUOC Policlinico, Bari

La mortalità da infezione da carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in età pediatrica varia dal 4 al 21% a seconda di diversi fattori di rischio e co-morbilità, ma i dati relativi a bambini neutropenici con cancro sono scarsi. Dal settembre 2016 al marzo 2017 abbiamo documentato nel nostro reparto di oncoematologia pediatrica l'insorgenza di un piccolo focolaio di colonizzazione intestinale da CRE. Attraverso il protocollo di sorveglianza previsto per tutti i pazienti all'ingresso in reparto abbiamo riscontrato la positività di 11 su 162 tamponi rettali eseguiti; 6 maschi e 5 femmine, 6 affetti da patologia ematologica e 5 da patologia oncologica, tutti con neutropenia severa. In 8 pazienti è stata eseguita la tipizzazione genomica ed in 7 su 8 si è verificata l'espressione del gene VIM, in uno del gene KPC. La durata della colonizzazione è variata da 3 giorni a 14 settimane. 3 pazienti che mostravano sensibilità alla gentamicina sono stati sottoposti con successo a decolonizzazione intestinale senza mostrare successivamente segni di infezione. 5 pazienti hanno avuto manifestazioni cliniche: 2 hanno presentato FUO e sono stati trattati empiricamente con terapia specifica, 2 pazienti hanno presentato shock settico da CRE ed uno è deceduto per MOF. La nostra limitata casistica conferma la severità delle infezioni da CRE in pazienti in trattamento per patologia oncoematologica e l'efficacia nel contenerne la diffusione dell'implementazione di stringenti misure di isolamento e disinfezione ambientale.

P038

IL NEUROBLASTOMA 4S. CARATTERISTICHE ALLA PRESENTAZIONE, TRATTAMENTO E OUTCOME DI 268 PAZIENTI REGISTRATI NEL RINB

P. Massirio¹, A.R. Gigliotti³, G. Erminio³, R. Haupt³, E. Tirte⁴, M. Podda⁴, F. Bonetti⁴, M. Provenzi⁴, C. D'Ippolito⁴, E. Viscardi⁴, S. Cesaro⁴, M. Rabusin⁴, P. Bertolini⁴, M. Cellini⁴, R. Burnelli⁴, F. Melchionda⁴, A. Tondo⁴, A. Castellano⁴, S. Mastrangelo⁴, P. Pierani⁴, A.M. Fagnani⁴, V. Cecinati⁴, S. Ruotolo⁴, E. Pota⁴, F. De-Leonardis⁴, L. Miglionico⁴, A. Di-Cataldo⁴, P. D'Angelo⁴, A. Nonnis⁴, B. De-Bernardi²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Genova, ²Oncologia, Ist. G.Gaslini, ³Biostatistica Epidemiologia e Comitati Ist. G.Gaslini, ⁴Gruppo Italiano Neuroblastoma

OBIETTIVO: Descrivere caratteristiche alla diagnosi, terapia e sopravvivenza a 5 anni(OS) degli infant diagnosticati come neuroblastoma stadio 4s nel periodo 1979-2013 in 21 centri AIEOP e registrati nel RINB.

MATERIALI E METODI: 268 pazienti sono stati suddivisi in 3 periodi (1979-84, 1985-1999, 2000-2013) in rapporto all'approccio terapeutico.

RISULTATI: Si è registrato una prevalenza del sesso maschile. Età mediana: 87 giorni (22.4% diagnosticato nel primo mese). 6.3% dei casi era asintomatico. Epatomegalia, dispnea, disfunzione d'organo erano presenti nel 69.4%, 19.4% e 12.7%, rispettivamente. Metastasi a fegato, midollo osseo e cute erano presente nell'85.8%, 45.9% e 15.7% dei casi, rispettivamente. 25.8% dei pazienti non ha fatto terapia alcuna, 33.6% ha ricevuto chemioterapia, 28.3% resezione del tumore primitivo, 7.1% chemio+chirurgia, 5.2% radioterapia. La OS è stata dell'84.3% ed è aumentata dal 76.9% al 80.2% e 89.7%. Sono stati identificati come fattori prognosticamente sfavorevoli: diagnosi nel primo mese, presenza di epatomegalia, dispnea e disfunzione d'organo all'esordio (specie se associati), il coinvolgimento metastatico del fegato, alti livelli di LDH, anomalie biologiche di MYCN, cromosoma 1p, DNA index. I pazienti operati precocemente hanno avuto una OS migliore.

DISCUSSIONE: L'incremento dell' OS nel NB 4s (attualmente, 9/10 casi sopravvivono) è il risultato del progressivo miglioramento della terapia di supporto in un contesto di efficiente collaborazione nazionale ed internazionale. Alcune innovative tecniche chirurgiche possono consentire la sopravvivenza di casi altrimenti destinati a soccombere. Poiché tali tecniche sono disponibili in pochi centri, si rende necessaria una strategia logistica che il Gruppo NB AIEOP sta valutando.

P039

UN CASO DI RETINOBLASTOMA IN UNA SINDROME COMPLESSA

F. De-Majo¹, G. Capecchi¹, E. Grande¹, F. Carra¹, N. Di-Virgilio¹, D. Galimberti², M. Caini², D.F. Guglielmucci², S. Grosso^{1,2}, T. Hadjistilianou³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Siena, ²UOC di Pediatria, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, ³UOC di Oftalmologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

CASO: Descriviamo il caso di AUP, affetto da retinoblastoma bilaterale familiare. Obiettivamente si riscontravano ritardo neuromotorio e facies peculiare (bozze frontali preminenti, ipertelorismo, downslanting, sopracciglia arcuate, radice nasale depressa, filtro ampio, labbra sottili, padiglioni auricolari ampi con impianto basso, ipertricosi). Nella madre veniva segnalato pregresso retinoblastoma unilaterale e caratteristiche fenotipiche simili. La RMN encefalo ed orbite confermava il quadro di retinoblastoma e riscontrava inoltre: agenesia del corpo calloso, riduzione della sostanza bianca peritrigonale, eversione del giro del cingolo e presenza di fibre di Probst. Lo studio mediante MLPA del gene RB1 confermava la presenza di delezione di origine materna. Lo studio mediante arrayCGH rilevava inoltre a carico del cr22 la presenza di microdelezione di origine paterna e microduplicazione

de novo. AUP è stato sottoposto a 6 cicli di chemioterapia sistemica e successivamente a 8 infusioni di chemioterapia intrarteriosa per persistenza di malattia in occhio sinistro, con discreto controllo di malattia.

DISCUSSIONE: Questo caso risulta di particolare interesse poiché il retinoblastoma rappresenta solo una delle espressioni fenotipiche di un quadro sindromico più complesso che va oltre la sindrome da delezione interstiziale 13q. La delezione di origine paterna risultava coinvolgere il gene LARGE, associato in omozigosi a Distrofia Muscolare Congenita 1D, le cui caratteristiche tuttavia non risultavano rappresentate nel paziente né nel padre, perciò è stata esclusa una perdita di eterozigosi. Microduplicazioni più estese del cr22 sono invece riportate in associazione a deficit intellettivo e facies peculiare, tale condizione *de novo* potrebbe pertanto giocare un ruolo significativo nella condizione del paziente.

P040

UN CASO DI EMANGIOMATOSI RETINICA

F. Carra¹, G. Capecchi¹, F. De-Majo¹, E. Grande¹, N. Di-Virgilio¹, D. Galimberti², M. Caini², D.F. Guglielmucci², S. Grosso^{1,2}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Siena, ²UOC di Pediatria, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

CASO: Descriviamo il caso di VAK, 8 anni, giunta alla nostra osservazione per emangiomatosi retinica bilaterale. Anamnesi gravidica, del parto, fisiologica e patologica remota mute. In anamnesi familiare: riferita a carico della madre riscontro occasionale di cisti pancreatiche, della nonna materna carcinoma renale e della zia materna neoplasia cerebrale. Routine ematochimica, dosaggio di metanefrine urinarie ed ecografia addome risultavano nei limiti. Obiettivamente non si rilevavano anomalie associate. Alla rivalutazione oculistica si confermava il quadro di emangiomatosi bilaterale (maggiore in occhio sinistro), lo studio RMN encefalo e orbite non rilevava lesioni intracraniche associate. La presenza di emangiomatosi oculare ha posto tre principali diagnosi differenziali: neurofibromatosi, esclusa per l'assenza di criteri clinici, sindrome di Sturge-Weber, il cui sospetto era ridotto dalla bilateralità delle lesioni ed esclusa per l'assenza di interessamento meningeo, e Sindrome di Von Hippel-Lindau, che, data la familiarità per neoplasie, appariva più probabile. La diagnosi è stata confermata tramite studio molecolare. È stato effettuato trattamento laser sulle lesioni e intrapreso mantenimento con Propranololo per os. Attualmente la bambina è in follow-up.

DISCUSSIONE: Il caso descritto, rappresenta un esordio tipico della condizione, ma pone l'accento sull'importanza di indagare il coinvolgimento sistemico in una patologia apparentemente distrettuale come l'emangiomatosi. Questo approccio ha permesso di sospettare e formulare tempestivamente la diagnosi ed intraprendere il necessario follow-up. Dati di letteratura ci hanno supportato nell'intraprendere terapia con propranololo che potrebbe infatti associarsi ad un rallentamento dell'evoluzione del-

l'emangiomasiosi retinica, tramite la downregolazione dei fattori di crescita stimolati dall'ipossia, che risultano incrementati in questi pazienti.

P041

TUMORE PRIMITIVO MIXOIDE MESENCHIMALE DELL'INFANZIA - CASE REPORT

S. Colombo, S.D. Asaftei, E. Tirtei, I. Bini, J. Schleaf, E. Teruzzi, F. Fagioli

SC Oncoematologia Pediatrica, Presidio OIRM, Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

Il tumore primitivo mixoide mesenchimale dell'infanzia (PMMTI) è un raro sarcoma dei tessuti molli, descritto per la prima volta da Alaggio *et al.* nel 2006 (27 casi descritti in letteratura). Un bambino di 6 mesi giunge all'attenzione medica per una massa dura addomino-pelvica; alla RMN evidenza di dislocazione anteriore di retto e vescica, con infiltrazione del canale spinale; stadiazione negativa per secondarietà. L'esame istologico su biopsia laparoscopica è stato di PMMTI. Viene avviata terapia secondo schema vincristina (1 mg/m² d1), doxorubicina (2.5 mg/Kg d1-2) e ciclofosfamide (40 mg/Kg d1) per 2 cicli, senza risposta. A 4 mesi dalla diagnosi viene eseguito intervento di resezione parziale della lesione (reperto istologico sovrapponibile). Alla rivalutazione a 3 mesi dalla chirurgia, evidenza di progressione locale della massa, compressione della cauda equina e di una metastasi polmonare. 3 mesi dopo il paziente giunge al nostro Centro; all'esame neurologico, paraplegia flaccida; alla rivalutazione di malattia, ulteriore progressione locale e stabilità a livello polmonare. Viene effettuato secondo intervento di resezione parziale della massa; riscontro di BCOR ITD in next-generation sequencing. A 1 mese dalla chirurgia, evidenza di ulteriore progressione con erosione dei corpi vertebrali sacrali e aumento della lesione polmonare. Vengono effettuati 2 cicli con ciclofosfamide (800mg/m² d1-2-3) ed etoposide (150mg/m² d1-2-3), senza risposta; indi 2 cicli di ifosfamide (14gr/mq). Alla rivalutazione, progressione locale e polmonare. Per il fallimento della terapia chirurgica e medica, è stata proseguita sola palliazione; il paziente è attualmente vivo a 20 mesi dalla diagnosi.

P042

DIAGNOSI DIFFERENZIALE IN PRESENZA DI MULTIPLE LESIONI ECOGRAFICHE AL FEGATO

C.M. Pini, E. De-Marco, M. Nardi, L. Coccoli, L. Luti
UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Il paziente, un mese di vita, viene condotto in PS per disappetenza e irritabilità. Effettua un'ecografia addominale che mostra "presenza di numerose nodularità ipoecogene del diametro massimo di circa 7 mm a carico del fegato". Nel sospetto di una neoplasia primitiva (epatoblastoma?) o secondaria (neuroblastoma IVS), viene ricoverato presso l'Oncoematologia Pediatrica. All'ingresso in reparto un nuovo esame ecografico con-

ferma il sospetto di neuroblastoma. L'anamnesi e l'esame obiettivo rivelano però la presenza di 6 angiomi cutanei (tra 2 e 5 mm di diametro), alcuni presenti già alla nascita, altri successivi. Effettua emocromo, elettrolitemia, creatinina, esami di funzionalità epatica e tiroidea, dosaggio alfa-feto proteina, NSE e catecolamine urinarie risultati nella norma. Per la diagnosi differenziale tra neuroblastoma e angiomasiosi effettua RM dell'addome che documenta "multiple alterazioni focali epatiche biliari con range dimensionale compreso fra pochi mm e la maggiore di 15 mm riconducibili ad angiomasiosi diffusa e assenza di lesioni a carico dei restanti parenchimi addominali, in particolare non tumefazioni surrenaliche bilateralmente". Intraprende terapia specifica con propanolo. L'emangiomasiosi cutanea colpisce il 4% dei lattanti. Il 15% dei bambini con cinque o più emangiomi cutanei può avere interessamento epatico che può essere focale, multiplo (più noduli che si possono contare) o diffuso (numerosi noduli che non si possono contare con sovrappimento completo del parenchima epatico). La forma diffusa può associarsi a ipotiroidismo, shock cardiogeno e sindrome compartimentale addominale. L'ecografia addominale non è dirimente nella diagnosi tra neuroblastoma e angiomasiosi diffusa (Wang, 2009); quest'ultima ha invece un pattern caratteristico alla RM.



Figura 1 Ecografia addome, effettuata in PE, dove sono visibili numerose nodularità ipoeogene a carico del fegato di diametro variabile

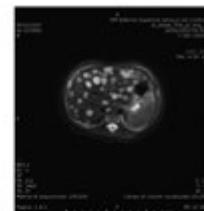


Figura 2 RM dell'addome dove si apprezza il coinvolgimento dell'architettura epatica da parte di numerose lesioni di diametro variabile a carico del parenchima bilare

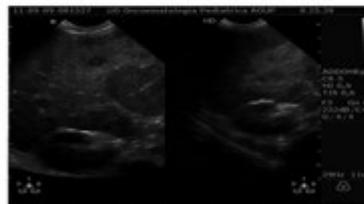


Figura 3 Ecografia addomine in un paziente affetto da neuroblastoma di tipo NF1, anche in questo caso sono apprezzabili lesioni epatiche numerose nodularità ipoeogene di diametro variabile

Figure.

P043

NEUROBLASTOMA ASSOCIATO A NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1: STUDIO MULTICENTRICO RETROSPETTIVO IN ITALIA

F. Puglisi, A. Gigliotti, M. Podda, S. Vetrella, P. D'Angelo, M. Rabusin, R. Soma, M. Ruggieri, S. D'Amico, G. Bertuna, M. Conte, R. Haupt, M. Meli, G. Russo, A. Di-Cataldo

Università degli Studi di Catania

I pazienti con Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) presentano un rischio aumentato di presentare neoplasie maligne, tra le quali il neuroblastoma (NB).

SCOPO: di questo studio è valutare aspetti epidemiologici, caratteristiche cliniche, approccio terapeutico e problemi di gestione nei pazienti con NB e NF1 registrati in Italia. Sono stati inclusi tutti i casi diagnosticati dal 1979 al 2017, ricercati nel registro italiano NB dell'AIEOP e nei database dei Centri AIEOP. Lo 0,2% dei pazienti italiani con NB presenta anche una NF1. Caratteristiche cliniche, trattamento e outcome non si discostano da quelli degli altri pazienti con NB o NF1, così come età media e mediana alla diagnosi. La sopravvivenza è lievemente superiore a quella delle poche serie pubblicate, dato poco significativo perché legato a numeri molto piccoli, forse dovuto al fatto che i nostri sono in parte pazienti più recenti, trattati in epoca quindi più favorevole. Per quanto a nostra conoscenza, questo è il primo studio nazionale su questa associazione NB e NF1. Il numero limitato di pazienti, reclutati in un arco di tempo molto lungo rende impossibile ogni valutazione statistica. Auspichiamo uno studio analogo che coinvolga tutte le nazioni europee.

P044

GERMINOMA MEDIASTINICO: UN ESORDIO URGENTE

B. Rossi, G. Biddeci, G. Bisogno

Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova

INTRODUZIONE: I tumori a cellule germinali (GCT) in età pediatrica sono neoplasie rare, i cui sintomi dipendono dal sito e dall'età di presentazione. Il 5% dei GCT extragonadici originano a livello del mediastino, con una sintomatologia spesso aspecifica.

CASO CLINICO: Un ragazzo di 16 anni, affetto da malattia di Wilson, presentava tosse stizzosa e febbre da 48 ore associata a progressiva dispnea, astenia e calo ponderale di circa 10 kg in 2 mesi. Non venivano riferiti prurito né sudorazioni notturne. Nelle successive 24 ore il giovane sviluppava un quadro di emianopsia sinistra. La TAC del torace evidenziava la presenza di una formazione espansiva nel mediastino antero-superiore con coinvolgimento dei vasi epiaortici, dell'albero bronchiale e del pericardio, e presenza di multiple lesioni secondarie a livello del parenchima polmonare. Il quadro radiologico in associazione alla sede e al significativo incremento della beta-hCG consentivano di porre diagnosi di tumore a cellule germinali secernente beta-hCG mediastinico con disseminazione polmonare (stadio IV). La RMN cerebrale evidenziava la presenza di emorragia in regione parieto-occipitale destra, che lo studio angiografico eseguito successivamente ha permesso di identificare come secondaria ad embolia neoplastica. Il paziente è stato arruolato nel Protocollo TCGM AIEOP 2004, con avvio di chemioterapia (PEB).

CONCLUSIONE: Il caso rappresenta un raro esordio di GCT mediastino con interessamento neurologico secondario a embolia neoplastica paradossa. È pertanto fondamentale individuare il tipo di neoplasia e differenziare tra le possibili neoformazioni medistinicche, così da iniziare prontamente la terapia.

P045

TOSSICITÀ EPATICA OSSERVATA DOPO CHEMIOTERAPIA AD ALTE DOSI CON BUSULFANO E MELPHALAN E TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE PERIFERICHE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON SARCOMA DI EWING

M.E. Abate, A. Paioli, R. Boschi, C. Raspanti, M. Cesari, E. Palmerini, E. Setola, A. Longhi

Istituto Ortopedico Rizzoli

Obiettivo dello studio è valutare la tossicità epatica osservata al giorno + 100 e nel follow-up dopo Busulfano endovena e Melphalan (EVBuMel) e Trapianto Autologo di Cellule Staminali Ematopoietiche Periferiche (TCSEP) nei pazienti pediatrici (età <18 anni) affetti da Sarcoma di Ewing (SE) ad alto rischio.

RISULTATI: Dal 01/01/2017 al 31/10/2017 34 pazienti SE con età mediana 13 anni (range 3-17) sono stati sottoposti a TCSEP dopo EVBuMel. Follow-up mediano 3 anni e 4 mesi (range 1-11 anni). Si tratta di 23 maschi e 11 femmine. Mediana di 5,8 milioni di cellule CD34+/kg (range 4,4-29) infuse dopo EVBuMel. Tossicità epatica (grado CTCAE) osservata nei primi 100 giorni: 1 paziente grado 3, 11 pazienti grado 2, 15 pazienti grado 1, 7 pazienti grado 0. In nessun caso si è osservata malattia veno-occlusiva epatica. La tossicità epatica tardiva è stata valutata in 20 pazienti con follow-up minimo di 12 mesi e con disponibilità di studio ecografico epatico. In 4 (20%) pazienti è stata rilevata steatosi di grado lieve. In 5 (25%) pazienti è stata rilevata la comparsa di Iperplasia Focale Nodale (IFN) mediante ecografia epatica con mezzo di contrasto (CEUS). Il tempo trascorso tra TCSEP e comparsa di IFN ha mostrato una mediana di 5 anni (range 2-8 anni).

CONCLUSIONI: I pazienti pediatrici dopo EVBuMel mostrano una bassa incidenza di tossicità epatica acuta di grado 3/4. Il 25% dei casi ha sviluppato negli anni IFN, condizione benigna che tuttavia pone problemi di diagnosi differenziale con le metastasi epatiche.

P046

UN RARO CASO DI NEFROBLASTOMA CON ESTENSIONE URETERALE FINO ALLA VESCICA

D. Pjetraj, I. D'Alba, V. Petroni, S. Gobbi, P. Coccia, A. Martino, P. Pierani

Università Politecnica delle Marche

Descriviamo il caso di un bambino di 26 mesi giunto alla nostra attenzione per macroematuria, distermia e massa addominale palpabile in ipocondrio sinistro. Alla TC addome si evidenziava un espanso renale di origine mesorenale con sviluppo prevalente verso il polo superiore (dim 80 mm X 75 mm X 68 mm). La lesione risultava contenuta da una sottile ma continua pseudocapsula di tessuto renale nella porzione medio superiore laterale, mentre non si apprezzavano soluzioni di continuità tra la formazione espansiva ed il tessuto che si affacciava nella pelvi renale impegnandosi nell'uretere dilatato in tutto il suo decorso fino allo sbocco ureterale in vescica, da

segnalare la presenza di idronefrosi severa del gruppo caliceale inferiore. Quindi veniva eseguito intervento di nefroureterectomia con asportazione di cuffia perimeatale della parete vescicale e dell'espanso polipoide intravesicale senza fissurazione lesionale o spandimento di materiale tumorale. Il referto istologico confermava la diagnosi di nefroblastoma trifasico privo di anaplasia non infiltrante i margini di resezione. Stadio I secondo COG. Veniva eseguita chemioterapia regime A secondo protocollo AIEOP 2003. Attualmente il paziente è in follow up libero da malattia, stop therapy 29/09/2016. L'estensione ureterale del tumore di Wilms fino a raggiungere la vescica è un evento raro da sospettare in caso di massa addominale associata a macroematuria e idronefrosi, l'identificazione preoperatoria di tale entità è fondamentale poiché permette di programmare una resezione completa, sostanziale per la tipologia di trattamento e la prognosi del paziente.



Figura 1.

P047

PAZIENTE CON ALPS E TUMORE DESMOPLASTICO A PICCOLE CELLULE ROTONDE

M. Meli, M. Licciardello, L. Lo-Nigro, V. Miraglia, E. Cannata, A. Pezzulla, A. Giallongo, F. Filosco, G. Gangi, C. Oliva, G. Lombardo, G. Russo, A. Di-Cataldo

Policlinico Gaspare Rodolico

Descriviamo il caso di un ragazzo di 14 anni con anamnesi familiare positiva per neoplasie: nonna materna. Descriviamo il caso di un ragazzo di 14 anni con anamnesi familiare positiva per neoplasie: nonna materna con carcinoma mammario e tumore alla parotide; cugina materna con sarcoma di Ewing. A 11 anni ricovero per piastrinopenia e leucopenia parzialmente risolte con immunoglobuline e prednisone. Veniva evidenziata una linfadenomegalia latero-cervicale. Le sottopopolazioni linfocitarie indicavano 3,4% di linfociti CD3+TCR+CD4-CD8-. La valutazione dell'apoptosi indotta dall'attivazione dell'antigene Fas risultava ridotta. Si poneva diagnosi di sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS) e si iniziava terapia con micofenolato mofetile con lento miglioramento e risoluzione delle linfadenopatie. Dopo 40 mesi ha presentato addome globoso per la

presenza di multiple formazioni nodulari. Diagnosi istologica: tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde (DSRCT), variante a cellule fusate. Il paziente ha iniziato trattamento secondo protocollo EpSSG NRSTS2005, con iniziale risposta e successiva progressione tumorale, persistita anche con terapia di seconda linea. Nella ALPS è descritto un rischio aumentato di insorgenza di linfomi. In letteratura non è mai stato riportato alcun caso di DSRCT in ALPS. Il DSRCT è un tumore raro, a prognosi infausta, a localizzazione prevalentemente addominale. Solo rari casi di DSRCT, variante a cellule fusate sono stati riportati in letteratura. Interessante l'eventuale correlazione e la presenza di un substrato genetico che associ ALPS con i tumori descritti in tale famiglia e con il DSRCT. Utile la descrizione del raro istotipo al fine di individuare eventuali correlazioni con la prognosi, oltre che lo studio di un'eventuale associazione di tale istotipo con i restanti tumori descritti nei parenti di linea materna.

P048

TANTE CAUSE PER UNA SIADH

M. Meli, M. La-Spina, P. Samperi, M. Caruso, F. Bellia, F. Patanè, G. Pecora, G. Salomone, B. Scalia, G. Russo, A. Di-Cataldo

Policlinico Gaspare Rodolico

Paziente di 15 anni con storia, nei due anni precedenti, di cefalea e dimagrimento, diagnosticata come anoressia nervosa. La RM ha mostrato una neoformazione ipotalamica con lesioni diffuse a encefalo e midollo, risultata essere un astrocitoma pilocitico diffuso. Sottoposta a due interventi di derivazione ventricolo-peritoneale (DVP) ha poi iniziato carboplatino e vincristina secondo protocollo SIOP-LGG-2004, cui è seguita grave iponatremia (range 119-129 mEq/l), persistente circa 60 giorni. Si evidenziavano bassi livelli di cortisolo, ACTH, TSH, FSH e LH, aumentata escrezione urinaria di sodio, osmolarità plasmatica ridotta, urinaria aumentata. Il quadro era compatibile con sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH). Tra le cause: tumori neuroendocrini, sindromi paraneoplastiche, infezioni, traumi, chirurgia, farmaci (vincristina). La SIADH correlata a tumori SNC può essere secondaria a infiltrazione dell'ipotalamo, stress post-chirurgico, ipocortisonismo e ipotiroidismo. Abbiamo attuato restrizione idrica, correzione di ipocortisonismo ed ipotiroidismo e correzione elettrolitica. È stata omessa una somministrazione di vincristina senza miglioramento del quadro. Solo dopo circa 60 giorni, quando l'intervallo tra le vincristine era aumentato come previsto dal protocollo, l'iposodiemia si è risolta, contestualmente ad una riduzione della neoplasia. La SIADH persistente è rara. Nel nostro caso la coesistenza di molteplici concause ha reso difficile la diagnosi ed il trattamento. L'azione della chemioterapia sul tumore, la correzione dei deficit endocrinologici, la distanza dagli interventi chirurgici e l'aumentato intervallo nella chemioterapia hanno portato dopo due mesi alla normalizzazione dei valori idroelettrolitici.

P049

NEUTROPENIA IDIOPATICA DELL'INFANZIA: DATI DAL REGISTRO ITALIANO DELLE NEUTROPENIE

P. Farruggia¹, G. Puccio¹, F. Fioredda², D. Onofrillo³, G. Russo⁴, A. Barone⁵, S. Bonanomi⁶, G. Boscarol⁷, F. Di-Marco¹, A. Finocchi⁸, J. Serafinelli⁸, R. Ghilardi⁹, P. Giordano¹⁰, G. Alessandro¹⁰, S. Ladogana¹¹, L. Luti¹², T. Lanza², R. Mandaglio¹³, N. Marra¹⁴, B. Martire¹⁵, E. Mastrodicasa¹⁶, C. Mosa¹, M. Motta⁴, L.D. Notarangelo¹⁷, F. Zunica¹⁷, M. Pillon¹⁸, L. Porretti¹⁹, A. Trizzino¹, M. Veltroni²⁰, F. Tucci²⁰, F. Verzegnassi²², U. Ramenghi²³, C. Dufour²

¹Pediatric Hematology and Oncology Unit, ARNAS Ospedale Civico, Palermo, Italy, ²Clinical and Experimental Unit G. Gaslini Children's Hospital, Genova, ³Spirito Santo Hospital, Pediatric Hematology and Oncology Unit, Department of Hematology, Pescara, ⁴Unit of Pediatric Hematology and Oncology, Policlinico, University of Catania, Catania, ⁵Department of Pediatric Onco-hematology, University Hospital, Parma, Italy, ⁶Fondazione MBBM, Clinica Pediatrica, Università di Milano - Bicocca, A.O. San Gerardo, Monza, ⁷Department of Pediatrics, Central Teaching Hospital Bolzano, Bolzano/ Bozen, Italy, ⁸Università degli Studi di Roma Tor Vergata, ⁹Department of Pediatrics, Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Milano, Italy, ¹⁰Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Pediatric Section, University "A. Moro" of Bari, Bari, Italy, ¹¹Department of Hematology, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy, ¹²Pediatric Hematology Oncology, Bone Marrow Transplant, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Ospedale S. Chiara, Pisa, Italy, ¹³Pugliese-Ciaccio Hospital, Catanzaro, Italy, ¹⁴AORN Santobono Pausillipon, Naples, Italy, ¹⁵Dipartimento di Scienze e Chirurgia Pediatriche, UO Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Policlinico- Giovanni XXIII, Bari, ¹⁶Pediatric Oncology Hematology Unit, S. Maria Della Misericordia Hospital, Perugia, Italy, ¹⁷Oncology-Haematology and Bone Marrow Transplantation Unit, Spedali Civili, Brescia, Italy, ¹⁸Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova, ¹⁹Flow Cytometry Service, Laboratory of Clinical Chemistry and Microbiology, IRCCS "Cà Granda" Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milan, Italy, ²⁰Department of Pediatric Onco-Hematology, Meyer Children's Hospital, Florence, Italy, ²¹Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care, University of Palermo, Palermo, Italy, ²²Institute for Maternal and Child Health IRCCS Burlo Garofolo, ²³Ematologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

INTRODUZIONE: La neutropenia può essere lieve (ANC=1.0-1.5x10⁹/L), moderata (ANC=0.5-1.0x10⁹/L) o grave (ANC<0.5x10⁹/L). La Neutropenia Autoimmune dell'Infanzia (AIN) colpisce bambini <4-5 anni ed è caratterizzata da basso rischio di infezioni e da risoluzione spontanea. La AIN è legata alla presenza di autoanti-

corpi la cui rilevazione nel siero (test indiretto) è spesso difficoltosa (molti falsi negativi); i pazienti con >4 test negativi, assenza di blocco midollare a livello di promielocita e neutropenia non legata ad esposizione a farmaci e/o infezioni, vengono definiti come affetti da Neutropenia Idiopatica (IN).

PAZIENTI E METODI: Abbiamo analizzato 78 bambini con IN arruolati negli ultimi 16 anni nello Studio retrospettivo/prospettico Italiano sulle Neutropenie; questi pazienti sono stati confrontati con 311 bambini affetti da AIN.

RISULTATI Le principali caratteristiche delle 2 popolazioni appaiono in Tabella 1: principali differenze sono età di esordio e durata di malattia. Nella AIN età di esordio inferiore (p=0.000031), sesso maschile (p=0.00303), assenza di leucopenia (p=0.00825), linfociti elevati (p=0.0013) e assenza di monocitosi (p=0.00142) si associano in analisi bivariata a remissione più precoce. All'analisi multivariata restano significativi solo età all'esordio (p=0.00091) e assenza di monocitosi (p=0.00084). Nelle IN solo una età all'esordio più bassa, all'analisi bivariata (p=0.011), è significativamente predittiva per remissione più precoce.

CONCLUSIONI: lo studio conferma che IN e AIN sono condizioni simili, benigne e autolimitanti; età d'esordio e remissione sono più tardive nella IN e alcuni fattori che influenzano la remissione precoce nella AIN sembrano non essere rilevanti nella IN.

Tabella 1.

	AIN	IN	p
Sesso maschile (%)	56.6%	50%	0.029
Età d'esordio (anni, mediana)	0.8	1.4	0.000066
Diagnosi fortuita	32.6%	61.4%	0.0000072
ANC (mediana) all'esordio	0.44 x 10 ⁹ /L	0.42 x 10 ⁹ /L	0.78
Neutropenia (severa/moderata/lieve)	55.8%/36.1%/8.8%	57.7%/30.8%/11.5%	0.49
Leucociti (mediana) all'esordio	6.1 x 10 ⁹ /L	6.08 x 10 ⁹ /L	0.59
Leucopenia (per l'età) all'esordio	37.5%	40.3%	0.46
Neociti (mediana) all'esordio	0.63 x 10 ⁹ /L	0.6 x 10 ⁹ /L	0.73
Monocitosi (per l'età) all'esordio	20.4%	29%	0.12
Linfociti (mediana) all'esordio	4.4 x 10 ⁹ /L	4.3 x 10 ⁹ /L	0.16
Infezioni gravi	12.5%	11.5%	0.80
G-CSF (somministrato solo on demand)	8.1%	7.1%	0.90
BM esecuzione	32.6%	49.4%	0.0061
Remissione in pazienti con > 5 anni FUP	86.6%	85.4%	0.619
Analisi per i pazienti in remissione			
Età all'esordio (anni, mediana)	0.70	1.22	0.0002017
Età alla guarigione (anni, mediana)	2.11	3.05	0.00003524
Mediana della durata di malattia	1.19	1.60	0.004062
Pazienti con durata di malattia > 24 mesi	68.6%	58.1%	0.108
Pazienti guariti entro i 5 anni di vita	86.9%	76.8%	0.06222

P050

ITTERO: UN NUOVO EFFETTO COLLATERALE NELLA TERAPIA CON DEFERASIROX?

F. Cecere¹, V. Gallo², G. Pollio¹, A.G. De-Anseris¹, A. De-Matteo², C. Smaldone², R. Pacifico¹

¹Struttura Complessa di Pediatria, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno, ²Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali, Sezione di Pediatria, Università Federico II, Napoli

Deferasirox viene utilizzato come chelante in seconda linea nei pazienti pediatrici di età superiore ai 6 anni, affetti da emoglobinopatie. Diversi effetti collaterali sono stati riportati con tale farmaco, quali alterazioni renali, citopenia, disfunzioni epatiche e altre. Riportiamo il caso di un giovane paziente di 13 anni affetto da delta-

beta Talassemia che ha presentato ittero isolato pochi mesi dopo lo switch terapeutico dal Deferiprone al Deferasirox. All'inizio della terapia con Deferasirox il paziente era in buon equilibrio clinico. All'età di 11 anni era stato sottoposto ad intervento di splenectomia e colecistectomia. L'intervallo medio del fabbisogno trasfusionale era di 21 giorni (range 15-28 giorni). La ferritina risultava >1100 ng/ml nonostante terapia con Deferiprone 6 giorni/settimana, senza segni di accumulo di ferro alla RMN T4 STAR. Veniva iniziata terapia con Deferasirox al dosaggio standard di 20 mg/kg/die. Dopo 2 mesi, il paziente mostrava ittero con incremento di bilirubina totale e frazionata (valore max bil.tot 6,57 mg/dl) senza segni di disfunzione epatica, emolisi, danno renale o di altri organi e/o infezioni virali acute o croniche in atto. La ferritina è rapidamente scesa a 91 ng/ml. L'ittero potrebbe essere correlato al farmaco, anche in assenza di evidenza in letteratura. Alla sospensione del trattamento è seguita una completa remissione dell'ittero. Ripresa la terapia dopo circa due anni è tuttora in corso la valutazione del dosaggio minimo efficace privo di effetti collaterali. L'ittero potrebbe derivare da danno epatico minore, difetto di glicuronazione o incremento della microemolisi. Sugeriamo che Deferasirox vada utilizzato con cautela nei pazienti senza segni di accumulo di ferro parenchimale, considerando una possibile chelazione preferenziale del ferro libero.

P051

ASSOCIAZIONE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI E TROMBOCITOPENIA IMMUNE IN ETÀ PEDIATRICA

A. Guarina¹, C. Mosa², M. Miano³, A. Trizzino², F. Menna⁴, P. Stellato⁵, M. Motta⁶, G. Russo⁷, P. Farruggia²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-Infantile, Università degli Studi di Palermo, ²UO di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ³Haematology Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴UOC di Oncoematologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁵Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II", ⁶Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Catania, ⁷UO di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Vittorio Emanuele", Catania

INTRODUZIONE: La Trombocitopenia immune (ITP) è stata sporadicamente descritta in pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI); l'associazione è eccezionale in età pediatrica, dove la casistica più grande (Higuchi LM *et al.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33:582) descrive solo 8 pazienti. Presentiamo 4 casi di pazienti con MICI/ITP seguiti in 3 centri AIEOP negli ultimi 22 anni (in molti altri centri non è mai stato osservato alcun caso).

RISULTATI: 4 pazienti (2 M e 2 F) con Rettocolite Ulcerosa (RCU). Età media esordio RCU 6.5 anni, età media esordio ITP 5.6 anni. In 2 pazienti ITP insorta 1.4

e 0.7 anni dopo RCU e in 2 pazienti ITP insorta 2.3 e 3.6 anni prima di RCU. Nei 3 pazienti con RCU grave, la ITP si caratterizza per clinica più severa e valori piastrinici inferiori: 2/3 sono stati colectomizzati e 1/3 era in trattamento con talidomide + cortisone all'esordio dell'ITP. Nel paziente con MICI lieve le piastrine sono sempre state intorno a 50-100.000/mm³. Terapie praticate nei 3 pazienti con ITP severa: IGEV (risposta transitoria) in 2 pazienti, di cui uno in atto è in trattamento con Micofenolato e l'altro è guarito dopo colectomia, aumento dose steroide nel terzo; approccio wait&see nel paziente con ITP/MICI lieve.

CONCLUSIONI: L'associazione di MICI e ITP in età pediatrica è rarissima. Sulla base dei nostri dati possiamo affermare che la gravità della ITP sembra correlarsi bene allo stato di attività della MICI e che, come descritto in letteratura, quest'ultima è più frequentemente una RCU.

P052

PROPRIETÀ FERRO-CHELANTI DI ELTROMBOPAG NEGLI OSTEOCLASTI DI PAZIENTI TALASSEMICI

F. Punzo, C. Tortora, M. Argenziano, M. Casale, I. Tartaglione, S. Perrotta, F. Rossi

Dipartimento della Donna, Del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

L'osteopenia/osteoporosi è un problema emergente nei pazienti affetti da Talassemia Major, a patogenesi multifattoriale. Recentemente, abbiamo dimostrato un ruolo chiave svolto dal sovraccarico di ferro nell'insorgenza della patologia ossea nel paziente talassemico sia in colture primarie di osteoclasti *in vitro* che in una coorte di pazienti trattati con Deferasirox (DFX), il più recente chelante orale del ferro disponibile. Eltrombopag (ELT) è un agonista del recettore della trombopoietina (TPO-R) di seconda generazione, approvato per il trattamento della trombocitopenia associata all'epatite C e della ImmunoTrombocitopenia (ITP) cronica in pazienti pediatrici e adulti. Recentemente, è stata riportata una attività ferro-chelante di ELT in linee cellulari di epatocarcinoma umano (HuH7) e cardiomiociti di ratto (H9C2). Inoltre, nei bambini con ITP cronica, il trattamento con ELT sembrerebbe indurre anemia da deficit del ferro. Mediante l'utilizzo di approcci molecolari (Real-time PCR), biochimici (Western Blotting) e colorimetrici (TRAP assay e Iron assay), abbiamo testato le proprietà ferro-chelanti di ELT[6µM], da solo e in combinazione con DFX[5µM], in colture primarie di osteoclasti di donatori sani sovraccaricati in ferro *in vitro* e in colture primarie di osteoclasti di pazienti talassemici. Abbiamo quindi dimostrato una riduzione del Ferro intracellulare e della Fosfatasi Acida Tartrato Resistente (TRAP) sia dopo il trattamento con DFX che con ELT, e un'azione sinergica dopo co-somministrazione. Abbiamo così fornito una prima prova di efficacia di ELT nel tessuto osseo come chelante del ferro, evidenziando anche un suo possibile ruolo nel contrastare il riassorbimento osseo associato al sovraccarico di ferro in pazienti sottoposti a trasfusioni croniche.

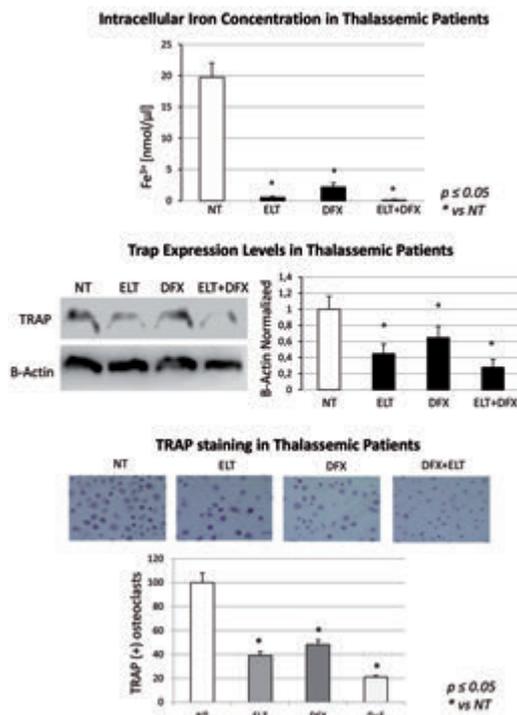


Figura 1.

P053**QUANDO IL CUORE NON VA, E I NEUTROFILI NON CI SONO...**

N. Tovaglieri, F Fedeli, C De-Giacomo

UOC Pediatria, Grande ospedale Metropolitan Niguarda Cà Granda

M, primogenito, genitori rumeni, non consanguinei, nato da parto distocico (ventosa) dopo gravidanza normodecorsa. Crescita e sviluppo regolari nel primo anno di vita. A 13 mesi broncospasmo, al Rx torace riscontro di cardiomegalia. Ricoverato in altro centro, posta diagnosi di cardiomiopatia dilatativa (FE 35-40%) in verosimile progressa miocardite virale, trattata con immunosoppressori e terapia antiscampo. Successivi frequenti episodi febbrili, saltuarie afte al cavo orale, rallentamento della crescita ponderale e staturale. RGE trattato con alginato (negative pHmetria ed eco addome). A 22 mesi, in corso di episodio infettivo, grave shock cardiogeno (FE 15%), ricovero presso la Rianimazione del nostro ospedale: effettuata terapia cardiologica massimale con scarso beneficio per cui veniva inserito in lista trapianto. Alla biopsia miocardica cardiomiopatia dilatativa non francamente non compaction. Riscontro inoltre di neutropenia severa persistente (N 20-80/mmc); GB, Hb e PLT nella norma: richiesta valutazione ematologica pediatrica. Ad una attenta revisione anamnestica è emerso che anche nei precedenti ricoveri era presente neutropenia isolata, seppure lieve/moderata. Tale dato, unitamente alla diagnosi di cardiomiopatia dilatativa, ha permesso di porre il sospetto di sindrome di Barth, avvallato dal dosaggio

degli amminoacidi plasmatici ed urinari, dall'aumento dell'escrezione di acido 3metilglutaconico e confermato dall'indagine genetica (mutazione gene TAZ, presente anche nella madre). Avviata terapia con G-CSF incremento dei neutrofili, non più episodi infettivi di rilievo. Anche la funzionalità cardiaca è progressivamente migliorata. Dati clinici apparentemente non collegati, se valutati attentamente, possono portare a diagnosi di malattie gravi e forse meno rare di quel che si pensa.

P054**UN MIDOLLO CHE FUNZIONA POCO...**

N. Tovaglieri, F. Fedeli, C. De-Giacomo

UOC Pediatria, Grande Ospedale Metropolitan Niguarda CàGranda

M, primogenita, nata a termine, parto eutocico. Nel primo anno di vita scarsa crescita, agli esami ematici Hb 11g/dl; MCV 75 fl; TSH e transglutaminasi normali. Anamnesi familiare silente. A due anni, 15 giorni dopo varicella, bronchite trattata con antibiotico. Per il riscontro di pallore veniva inviata in PS. All'obiettività clinica da segnalare marcato pallore mucocutaneo. Agli esami ematici: Hb 2.8, MCV 95 fl; GB, N,PLT normali, indici di flogosi negativi. Reticolociti inferiori alla norma (13.000/mmc). Bilancio marziale, elettroforesi Hb ed indici di emolisi, tutti nella norma, consentivano di escludere stato carenziale ed anemie emolitiche (comunque poco probabili vista la reticulocitopenia). Positiva la sierologia per VZV, negative le sierologie per altri virus mielotossici. Dopo emotrasfusione Hb 7.6. Dimessa con diagnosi di anemia iporigenerativa post infettiva. Al controllo ematico circa 15 giorni dopo la dimissione Hb 7. Circa 40 giorni dopo la dimissione Hb 4.3 g/dl con MCV 96 fl, indici di emolisi negativi, reticulociti 30.000/mmc; EPO marcatamente incrementata. Aspirato midollare: linea eritropoietica iporappresentata, non blasti, citometria normale; colture cellulari: ridotta crescita dei precursori mieloidi. DEB test negativo, dosaggio di vitamina B1-6-12- folati nella norma. Sinteticamente, M presentava anemia severa macrocitica, inadeguata risposta reticulocitaria, ipoplasia eritroide isolata: dati compatibili con anemia da scarsa produzione midollare. Abbiamo considerato l'anemia di Diamond-Blackfan: l'eADA (50 giorni dopo prima trasfusione), risultava solo lievemente aumentata. Ecocardiogramma ed eco addome normali. In corso indagini genetiche, al momento non sono presenti tutti i criteri per porre la diagnosi.

P055**EFFICACIA DELLA TERAPIA CON FERRO SUCROSOMIALE IN PAZIENTI CON ANEMIA FERRO CARENZIALE PRIMARIA IN ETÀ PEDIATRICA**

L. Cannavò, F. De-Luca, G. Zirilli

Università degli Studi di Messina

INTRODUZIONE: L'anemia microcitica è la forma di anemia più comune dell'età pediatrica. Nei paesi industrializzati il 17% dei bambini sotto i 5 anni soffre di anemia sideropenica.

OBIETTIVI E SCOPO: primario di questo lavoro retrospettivo è stato verificare l'efficacia della terapia con Ferro Sucrosomiale in bambini con anemia ferro carenziale primaria.

POPOLAZIONE E METODI: Sono stati studiati 25 bambini (13 M) di età <16 aa (media 6.9+4.6) anemia microcitica sideropenica (Hb <-2SD e sideremia e/o ferritina <-2SD per età). Criteri di esclusione: presenza di anemia sideropenica secondaria a malassorbimento, malattie infiammatorie acute e croniche o infezione da H. Pylori. I livelli di Hb, MCV, Sideremia e Ferritina sono stati misurati prima di iniziare la terapia con Ferro Sucrosomiale (T0) e dopo 30 e 60 giorni (T1 e T2 rispettivamente). La risposta al trattamento è stata inoltre confrontata nei due sessi.

RISULTATI:

a) I valori di emoglobina, MCV e sideremia sono aumentati significativamente a T2 (p=0.006, 0.005 e p=0.03 rispettivamente).

b) I valori di ferritina sono aumentati, anche se non significativamente (T1 p=0.06, T2 p=0.48).

c) Non sono emerse differenze significative confrontando la risposta terapeutica nei due sessi (T1 p=0.43, T2 p=0.48).

Tutti i pazienti hanno ben tollerato la terapia marziale, non riferendo alcun effetto collaterale.

CONCLUSIONI: Il trattamento con Ferro Sucrosomiale migliora, in maniera statisticamente significativa, i valori di Hb, MCV e Sideremia dopo 60 giorni. L'assenza di effetti collaterali contribuisce positivamente all'aderenza alla terapia.

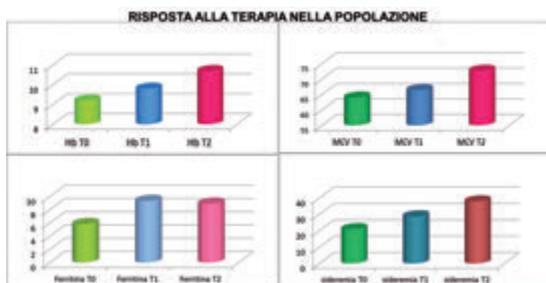


Figura 1.

P056

GAUCHER ED ALPS: UN OVERLAP CLINICO E BIOCHIMICO

M. Miano, A. Madeo, P. Terranova, A. Pezzulla, E. Palmisani, F. Fioredda, F. Pierri, M. Calvillo, T. Lanza, E. Cappelli, A. Beccaria, R. Maggiore, A. Rotulo, M. Giaimo, C. Dufour, C. Micalizzi, M. Di-Rocco

La malattia di Gaucher (GD) è una patologia lisosomiale a trasmissione autosomica recessiva secondaria ad una mutazione del gene GBA1. Tale mutazione è responsabile di un deficit dell'enzima -glucocerebrosidasi (GBA) con conseguente accumulo del suo substrato, glucocerebrosidasi, in vari organi, in particolare del sistema retico-

loendoteliale. Sebbene l'infiltrazione midollare, l'epatosplenomegalia e la citopenia rappresentino le caratteristiche più comuni della malattia, la GD può presentarsi in modo subdolo e in alcuni casi il suo fenotipo può sovrapporsi a quello dell' ALPS. Inoltre, i pazienti con GD mostrano elementi di iper-infiammazione, secondari all'attivazione e accumulo di macrofagi, e di immunodisregolazione che coinvolge le cellule B, T e NK. Tuttavia, sono disponibili pochi dati relativi al pattern immunitario specifico. Abbiamo saggiato il test di apoptosi ed indagini immunofenotipiche e sierologiche di comune riscontro nei pazienti con ALPS (linfociti T doppi negativi-DNT, TCR / B220, cellule B-memory, T-regs/HLA-DR ratio, IL-10, IL-18) in 35 pazienti con GD seguiti presso l'Istituto Giannina Gaslini. DNT e TCR / B220+ sono risultati >1.5% dei linfociti T e >60% in 6/32 (19%) e 7/32 pazienti (22%), rispettivamente. Le cellule B-memory e T-regs/HLA-DR ratio risultavano <15% e <1% in 11/32 (34%). 3/32 (9%) presentavano tutti i parametri alterati. 4/19 (21%) erano resistenti all'apoptosi. IL-18 risultava patologica in 26/29 (89%). Tutti i pazienti mostravano livelli normali di IL-10 e FAS solubile. Questo studio mostra come molti pazienti con GD possano presentare un pattern di immunodisregolazione che può sovrapporsi a quello ALPS. Pertanto, durante il work-up diagnostico di pazienti con fenotipo ALPS-like dovrebbe essere esclusa la GD.

P057

COMPLICANZE ENDOCRINOLOGICHE E METABOLICHE IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON SICKLE CELL DISEASE (SCD)

E. Bigi¹, P. Bruzzi², G. Palazzi¹, B. Predieri², M. Lodi³, L. Lucaccioni⁴, D. Venturelli⁵, M. Cellini¹, L. Iughetti^{1,2,3,4}

¹UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, ²UOC Pediatria. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, ³Scuola di Specializzazione in Pediatria. Università di Modena e Reggio Emilia, ⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia, ⁵Servizio Immunitrasfusionale. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

INTRODUZIONE: È noto che pazienti con Sickle Cell Disease (SCD) possano presentare problematiche auxo-endocrinologiche. Obiettivo dello studio è descrivere il pattern accrescitivo e valutare la presenza di alterazioni endocrinologiche e metaboliche in una coorte di bambini affetti da SCD identificando eventuali correlazioni tra queste condizioni e gravità clinica della malattia.

METODI: Abbiamo valutato pazienti con SCD di età compresa tra 3-18 anni. Sono stati raccolti per tutti i pazienti parametri auxologici, di laboratorio, assetto lipidico e glucidico e livelli ormonali (TSH, FT4, LH, FSH, estradiolo/testosterone, prolattina, IGF1, IGFBP3, vitamina D).

RISULTATI: Sono stati analizzati 52 pazienti (38 con genotipo HbSS e 14 HbSC). L' SDS dell'altezza corretta

per target genetico (1.0 ± 0.6 vs 0.3 ± 0.9 , p 0.027) e il BMI-SDS (0.9 ± 1.1 vs -0.7 ± 1.4 , p 0.004) erano significativamente più alti nei bambini HbSC rispetto ai pazienti HbSS. Il 92% dei pazienti presentava almeno un'alterazione metabolica e/o endocrinologica: insufficienza/carenza di vitamina D (84,7%), insulino-resistenza (11,5%), deficit dell'ormone della crescita (3,8%), ipotiroidismo subclinico (3,8%) e ipogonadismo (1,9%). I livelli di IGF-1 sono risultati significativamente maggiori nel gruppo con genotipo HbSC rispetto ai pazienti omizigoti HbSS (315.3 ± 89.3 vs 211.7 ± 93.2 , p 0.0009). I valori di IGF-1 erano correlati: direttamente con i valori di Hb ($r=0.51$, $p<0.05$) ed inversamente con i valori di LDH ($r=-0.44$, $p<0.05$) (figura 1).

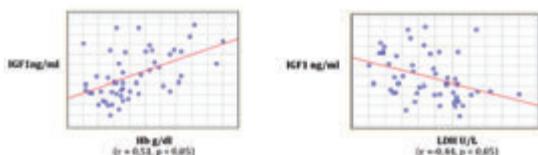


Figura 1. Correlazione tra valori di IGF-1, valori di Hb ed LDH.

CONCLUSIONI: Questi dati confermano l'importanza di un regolare follow-up, soprattutto in età puberale, necessario per identificare soggetti a rischio di complicanze ed iniziare tempestivamente un trattamento appropriato.

P058

UN CASO DI SCLEROSI MULTIPLA IN PAZIENTE CON PIASTRINOPENIA IMMUNE CRONICA

S. Recupero¹, F. Tucci^{2,3}, D. Canarutto¹, M. Di-Stefano¹, M.R. Stancampiano¹, V. Gallo⁴, G. Consiglieri¹, V. Calbi^{2,3}, M. Migliavacca^{2,3}, G. Prunotto^{2,3}, M. Doglio^{2,3}, F. Ferrua^{2,3}, L. Moiola⁵, F. Fumagalli^{2,3,5}, C. Baldoli⁶, S. Pontesilli⁶, P. Vezzulli⁶, M.E. Bernardo^{2,3}, A. Aiuti^{1,2,3}, M.P. Cicalese^{2,3}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Vita Salute San Raffaele, Milano, ²UO Immunoematologia pediatrica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, ³Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, ⁴Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Federico II, Napoli, ⁵Dipartimento di Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, ⁶UO Neuroradiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Disordini autoimmuni (AI) multipli possono manifestarsi nello stesso individuo per meccanismi patogenetici comuni. La sclerosi multipla (SM) in età pediatrica è estremamente rara (0.6-1.66 per 100 000 bambini/anno) con una prevalenza fino a 25 volte più elevata in pazienti con piastrinopenia immune (PI). Descriviamo il caso di I.S., femmina di 9 anni, con PI cronica refrattaria e familiarità positiva per SM. Per scarso controllo della PI con farmaci di I/II linea, iniziava eltrombopag al dosaggio di 25 mg/die poi incrementato fino a 100 mg/die per scarso beneficio. A tale dose la conta piastrinica si normalizzava, ma insorgevano effetti avversi a farmaco quali cefa-

lea e vomito. La RMN encefalo mostrava areole di alterato segnale sovratentoriali e l'esame del liquor mostrava produzione intratecale di immunoglobuline, dati compatibili con SM. In assenza di sintomi SM-relati, si poneva diagnosi di sindrome radiologica isolata senza indicazione al trattamento, ma meritevole di monitoraggio per evoluzione a SM, riportata nel 30% dei casi. Il reperto di SM in pazienti pediatriche è un'evenienza rara e può associarsi ad altri disordini AI, in un contesto di immunodisregolazione. Necessari studi multicentrici sull'associazione di SM pediatrica e altre autoimmunità o sul riscontro di RIS in patologie autoimmuni.

P059

UNA RARA FORMA DI ANEMIA, SE LA CONOSCI TE LA RICORDERAI

V. Munaretto, M. Martella, S. Francescato, A. Marzollo, P. Bianchi, E. Fermo, W. Barcellini, G. Basso, L. Sainati, R. Colombatti

Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, UOC Ematologia, UOS Fisiopatologia delle Anemie

NN, 3 anni, è seguita dalla nascita presso il nostro Centro per un'anemia neonatale la cui diagnosi è stata più difficile del previsto. Figlia di genitori italiani non consanguinei, ha un fratello di 6 anni in buona salute ed è nata a termine dopo gravidanza normodecorsa. IA 9-10-10. PN 2900gr. A partire dalla 24a ora di vita ha presentato una progressiva anemizzazione con Hb di 7.6gr/dL e Hct 22% a 7 giorni di vita pur mantenendosi in buone condizioni generali, cute pallida-itterica, obiettività per apparati regolare, in particolare non organomegalia. Gli accertamenti ematochimici evidenziavano un'anemia emolitica (reticolocitosi, incremento degli indici di emolisi, "spiccata anisopoichilocitosi, emazie a bersaglio, schistociti" allo striscio periferico). Il test di Coombs (diretto e indiretto) è risultato negativo così come il dosaggio degli enzimi eritrocitari e le resistenze osmotiche. Veniva eseguita una prima trasfusione di EC a 7 giorni di vita e in undicesima giornata la piccola veniva dimessa. Lo stretto follow-up ematologico ha confermato un'anemia emolitica cronica con necessità di ulteriori 3 trasfusioni di EC (rispettivamente a 1, 2 e 8 mesi di vita). L'assetto emoglobinico, l'analisi del gene alfa e beta globina, l'EMA binding, l'elettroforesi delle proteine di membrana, e l'analisi ectacitometrica, risultavano nella norma. Lo studio familiare eseguito mediante piattaforma molecolare NGS ha evidenziato la presenza in eterozigosi della mutazione *de novo* R352H nel gene KCNN4 codificante per il canale Gardos. Tale variante, responsabile di una rara forma di stomatocitosi ereditaria, è stata recentemente descritta in letteratura in sole 7 famiglie. **CONCLUSIONE:** anemie emolitiche croniche ad esordio neonatale possono essere l'espressione di rari difetti della membrana eritrocitaria.

P060**"IMPARERAI A TUE SPESE CHE NEL LUNGO TRAGITTO DELLA VITA INCONTRERAI TANTE MASCHERE E POCHI VOLTI"**

F. Petruzzello¹, B. Donnarumma², P. Stellato², G. Loffredo¹, F. Menna¹, N. Marra¹, R. Cuccurullo¹, R. Parasole¹, A. Di-Matteo², G. Menna¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausilipon, ²Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali-sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Descriviamo il caso clinico di una bambina italiana di 2 anni e 3 mesi che ha goduto sempre di ottima salute, fatta eccezione scarso accrescimento ponderale, fino a novembre 2017, quando per gastroenterite, praticava controllo della crasi ematica che evidenziava valori elevati di emoglobina (23.9gr/dl), ematocrito (74,2%) e globuli bianchi (13.400/ul), con normalità dei restanti parametri ematologici. A gennaio 2018 giunge alla nostra osservazione in buone condizioni generali, eccetto volto eritrosico. Vista l'età ed i valori estremamente elevati di ematocrito e la negatività della diagnostica molecolare per la policitemia vera, veniva ipotizzata una policitemia secondaria di Chuvash, pur non presentando altra sintomatologia né provenendo da aree geografiche italiane dove sono stati identificati dei clusters. L'analisi del gene VHL evidenziava la presenza della variante missenso c.598C>T in omozigosi. Tale variante è riportata come causativa di policitemia di Chuvash. La bambina è stata trattata con flebotomie; attualmente è in buone condizioni generali e presenta un livello di ematocrito di 42,4%. La policitemia di Chuvash è una malattia autosomica recessiva comune in molte famiglie della Russia Centrale. È caratterizzata da alti velli di emoglobina con normali o aumentati valori di eritropoietina, cefalea, aumentato rischio di emorragia e/o trombosi. L'aspetto roseo della bambina ha celato a lungo un serio problema di iperviscosità ematica. Non sempre le patologie si manifestano chiaramente con segni e/o sintomi conclamati come riportati in letteratura per cui, è importante valutare sempre anche i più piccoli campanelli d'allarme.

P061**GESTIONE DELLE COMPLICANZE DA VACCINO CON BCG IN PAZIENTI CON ADA SCID E RISULTATI DOPO TERAPIA GENICA**

D. Canarutto¹, F. Tucci^{2,3}, S. Recupero¹, M. Stancampiano¹, M. Di-Stefano¹, V. Gallo⁴, M. Migliavacca^{2,3}, M.E. Bernardo^{2,3}, G. Prunotto^{2,3}, V. Calbi^{2,3}, M. Doglio^{2,3}, F. Ferrua^{2,3}, C. Oltolini⁵, D.M. Cirillo⁶, M.P. Cicalese^{2,3}, A. Aiuti^{1,2,3}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università Vita Salute San Raffaele, ²UO Immunoematologia pediatrica, IRCCS Ospedale San Raffaele, ³Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica, IRCCS Ospedale San Raffaele, ⁴Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università Federico II, ⁵UO Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, ⁶Unità di pato-

geni batterici emergenti, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele,

La vaccinazione con il bacillo di Calmette-Guerin (BCG) espone i soggetti con immunodeficienza provenienti da aree endemiche per tubercolosi (TBC) ad alto rischio di infezione e mortalità. Quattro casi (M:F; 2:2) di bambini affetti da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID) riferiti all'Ospedale San Raffaele di Milano dal 2002 al 2018 per terapia genica (TG) presentavano complicanze da vaccino con BCG. Due pazienti presentavano malattia localizzata e 2 disseminata. Nei primi 3 casi, grazie a terapia antitubercolare di combinazione e ADA-pegilato (PEG-ADA) è stato possibile eradicare l'infezione e trattare i pazienti con TG. La sopravvivenza post-TG è stata del 100% con un F-U mediano di 8 anni. Si è osservata una buona ricostituzione immunologica e detossificazione sistemica dopo il trattamento con TG. Inoltre, in nessuno dei pazienti si è verificata riattivazione della infezione da BCG. Nell'ultimo caso, la paziente ha presentato accessi cutanei multipli nelle sedi di iniezione del PEG-ADA per un possibile meccanismo simile alla sindrome infiammatoria da immunoricostruzione o per migrazione dei macrofagi contenenti BCG nelle sedi di inoculo. Lesioni sospette sono anche state individuate a livello encefalico. La paziente è attualmente in terapia antimicobatterica con isoniazide, linezolid, rifampicina ed etambutolo e verrà candidata a TG nei prossimi mesi. La malattia da BCG sottende spesso un'immunodeficienza severa congenita. Nella nostra esperienza con pazienti affetti da ADA-SCID e malattia da BCG, diagnosi tempestiva, terapia enzimatica sostitutiva e terapia antitubercolare hanno consentito di controllare l'infezione in 3 pazienti e di trattarli con TG con successo.

P062**ANALISI DI MUTAZIONE DEL CLUSTER B-GLOBINICO IN UNA COORTE DI PAZIENTI PEDIATRICI CON SINDROME TALASSEMICA: EFFETTO DEI FLUSSI MIGRATORI**

A. Castagna, E. Bertoni, C. Gorio, V.M. Folsi, D. Oprandi, V. Bertini, S. Paris, E. Marchina, F. Porta, L.D. Notarangelo

Università degli Studi di Brescia. Clinica pediatrica e scuola di specializzazione in pediatria. ASST Spedali Civili Brescia

INTRODUZIONE: i flussi migratori hanno modificato il tipo e la frequenza delle mutazioni nella -talassemia.

OBIETTIVI: descrizione delle mutazioni del gene HBB in una popolazione pediatrica multi-etnica.

METODI: analisi del gene HBB mediante sequenziamento e tecnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) in pazienti talassemici.

RISULTATI: sono stati osservati 21 pazienti con -talassemia di diversa provenienza: Albania (29%), Bangladesh (14%), Italia (14%), Tunisia (14%), Egitto (14%), Nuova Guinea (5%), Argentina (5%), Romania (5%). Sono state identificate 41 mutazioni alleliche: Codon 39 (9 alleli/22%), IVS I-6 (8 alleli/19%), IVS I-110 (7 alleli/17%),

HbE (3 alleli/7%), Codon 30 (2 alleli/5%), -29 (2 alleli/5%), -101 (2 alleli/5%), Codon 6 (2 alleli/5%), IVS I-1 (2 alleli/5%), Codon 41/42 (1 allele/2,5%), IVS II-654 (1 allele/2,5%), Hb Durham (1 allele/2,5%), Hb Lepore (1 allele/2,5%).

CONCLUSIONI: nella nostra popolazione di riferimento la mutazione Codon 39, la più frequente in Italia in epoche precedenti, rappresenta solo il 22% degli alleli mutati. Le mutazioni più frequentemente riscontrate sono etnia specifiche. Le mutazioni Codon 30, HbE (HBB:c.79G>A), codon 41/42 e IVS II-654 sono di provenienza asiatica, la -29 si riscontra nella etnia africana. La mutazione HBB:c.344T>C (Hb Durham) produce una catena instabile ed è causativa in singola dose. La multi-eticità rende necessario l'impiego di tecniche di diagnosi molecolare adeguate. Questa variabilità genotipica è destinata ad avere effetti sul fenotipo.

P063

UNO STRANO CASO DI SINDROME DI GILBERT

F. Pierri¹, E. Ricci¹, M. Calvillo¹, C. Micalizzi¹, W. Barcellini², A. Marcello², C. Vercellati², C. Dufour¹, M. Lanciotti¹

¹UOC Ematologia, IRCCS-Istituto G. Gaslini, ²UOS Fisiopatologia Delle Anemie Clinica Mangiagalli

Bambina di 5 anni, anamnesi familiare positiva per sindrome di Gilbert (padre affetto, con associata splenomegalia e calcolosi biliare) ricoverata per ittero sclerale. Agli esami ematici, iperbilirubinemia indiretta (totale/indiretta: 4,37/3,9 mg/dl), normali l'emoglobina e gli indici di emolisi. Venivano esclusi sferocitosi ereditaria (Pink test negativo) e deficit di G6PDH. L'indagine genetica mostrava un polimorfismo (TA)₇ in omozigosi del promotore UGT1A1, per cui veniva riaffidata al curante con diagnosi di sindrome di Gilbert. Cinque anni dopo la paziente veniva sottoposta a colecistectomia d'urgenza per colica biliare. Si rilevavano emoglobina normale, MCV e MCH elevati, reticolocitosi e iperbilirubinemia indiretta; restanti indici di emolisi nella norma. Allo striscio periferico presenza di stomatociti; l'ecografia addome evidenziava calcolosi biliare e splenomegalia. Lo studio delle membrane eritrocitarie risultava compatibile con stomatocitosi ereditaria, l'analisi molecolare del gene PIEZO1 rilevava la mutazione c.7367 G>A in eterozigosi. Veniva posta diagnosi di stomatocitosi ereditaria deidratata, rara forma di anemia emolitica a trasmissione autosomica dominante, dove un difetto della permeabilità della membrana eritrocitaria ai cationi monovalenti determina disidratazione con conseguente distruzione delle emazie. I soggetti affetti presentano lieve anemia o emolisi compensata, l'unica complicanza è la calcolosi biliare. In tale condizione è controindicata la splenectomia per le frequenti complicanze trombotiche. Nel nostro caso la concomitante presenza del polimorfismo (TA)₇ in omozigosi, che poteva spiegare l'iniziale iperbilirubinemia indiretta, ha ritardato la diagnosi di una condizione meritevole di follow-up ematologico. L'anamnesi familiare positiva, oltre che per sindrome di Gilbert, anche per calcolosi biliare e splenomegalia avrebbe dovuto suggerire ulteriori approfondimenti.

P064

PRESSIONE ARTERIOSA IN BAMBINI AFFETTI DA DREPANOCITOSI

F. Corazza, R. Colombatti, V. Munaretto, C. Marin, G. Basso, L. Sainati

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

INTRODUZIONE: Alcuni autori hanno dimostrato come i soggetti affetti da drepanocitosi (SCD) presentino valori pressori uguali/inferiori alla popolazione sana di uguale etnia[1-4], altri invece hanno osservato dati opposti; nonostante ciò, incrementati valori di pressione arteriosa sembrano comportare un aumentato rischio di mortalità, patologia renale, cerebro e cardiovascolare[5-9].

METODI: Sono stati analizzati retrospettivamente 160 pazienti (79 femmine, 0-21 anni) affetti da SCD (127 HbSS, 21 HbSC, 8 HbS th^o, 4 HbS th⁺), seguiti dalla clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova dal 1992 al 2017. Di ogni soggetto sono stati registrati età, altezza e pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) e calcolati i relativi percentili[10].

RISULTATI: Sono stati raccolti 4689 valori pressori; di questi, il 25% erano maggiori del 90° percentile, il 15% del 95°, il 4% del 99° e il 2% del 99° percentile + 4 mmHg. La mediana dei valori è risultata al 75° percentile per la PAD e al 78° percentile per PAS. Il 27% dei pazienti aveva PAS o PAD uguali o maggiori del 90° percentile, il 14% del 95°, il 3% del 99° e l'1% del 99° percentile + 4 mmHg. L'incidenza di ipertensione sembrava maggiore nei soggetti con genotipo HbSC (26% avevano PAD o PAS maggiori del 95° percentile). Il 13% dei pazienti presentava microalbuminuria.

CONCLUSIONI: Nella nostra coorte i pazienti affetti da SCD presentavano valori pressori più elevati rispetto alla norma. Ulteriori studi sarebbero utili per indagare l'entità del fenomeno e le eventuali ricadute cliniche.

P065

ESPIANTO DI MIDOLLO OSSEO IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TERAPIA GENICA CON CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE AUTOLOGHE

F. Tucci¹, M. Frittoli¹, F. Barzaghi^{1,2}, V. Calbi¹, M. Migliavacca¹, F. Ferrua^{1,3,4}, G. Prunotto¹, L. Lorioli¹, L. Castagnaro³, M. Facchini³, C. Fossati³, S. Zancan³, P. Massariello⁵, G. Consiglieri^{1,4}, D. Canarutto^{1,4}, S. Recupero^{1,4}, F. Calzattini^{1,4}, M. Casiraghi³, S. Darin³, G. Antonioli³, R. Miniero⁶, R. Fiori⁷, P. Silvani⁷, M. Zambelli⁸, S. Gattillo⁸, R. Milani⁸, L. Santoleri⁸, F. Ciceri^{4,9}, A. Biffi³, M.E. Bernardo^{1,3}, M.P. Cicalese^{1,3}, A. Aiuti^{1,3,4}

¹UO Immunoematologia pediatrica, IRCCS Ospedale San Raffaele, ²Università degli studi di Roma "Tor Vergata", ³Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica SR-Tiget, IRCCS Ospedale San Raffaele, ⁴Università Vita-Salute San Raffaele, ⁵Molmed S.p.A., ⁶Dipartimento di Pediatria, Università Magna Graecia,

⁷Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, IRCCS Ospedale San Raffaele, ⁸Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale SIMT, IRCCS Ospedale San Raffaele, ⁹UO Ematologia e Trapianto Midollo Osseo, IRCCS Ospedale San Raffaele

INTRODUZIONE: La terapia genica (TG) con cellule staminali ematopoietiche (CSE) è una opzione di cura promettente in alcune malattie ereditarie. La raccolta di un'adeguata quantità di CSE autologhe è necessaria per la manipolazione *ex vivo* e l'attecchimento.

PAZIENTI E METODI: Sono stati sottoposti a espianto di midollo osseo (MO) 57 pazienti pediatrici (età 0.5-11.4 anni) con deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), sindrome di Wiskott Aldrich (WAS) e leucodistrofia metacromatica (MLD) candidati a TG. Cellule nucleate totali, percentuale e conta assoluta delle cellule CD34+ sono state calcolate durante i vari passaggi della procedura (espianto, purificazione delle CD34+, trasduzione con il vettore virale e infusione del prodotto medicinale).

RISULTATI: Il volume mediano espantato di MO era 34.22 ml/kg (range 14.18-56.6) e la procedura è stata ben tollerata (Tabella 1). I pazienti ADA-SCID mostravano una quota maggiore di CD34+% rispetto ai pazienti WAS e MLD. Il numero di cellule CD34+ raccolte correlava inversamente con peso e età negli MLD, con andamento simile negli ADA-SCID e WAS. Dopo purificazione delle cellule CD34+, la resa mediana era 58.27% (39.46-94.09). La maggioranza dei pazienti ha raggiunto il target per la dose infusa con un singolo espianto: la quota mediana di CD34+ cellule/Kg infuse era 10.3 x10⁶/kg (3.66-25.9) senza differenza tra i 3 gruppi.

CONCLUSIONI: Nel contesto della TG con CSE autologhe, l'espianto di MO è ben tollerato per volumi >30 ml/kg nei pazienti con ADA-SCID, WAS e MLD e permette di raggiungere una dose adeguata di cellule CD34+ per la preparazione del prodotto medicinale.

Tabella 1. Dati di riepilogo degli espanti di midollo osseo per la terapia genica.

Patologia	Età alla TG (anni)	Peso (kg)	Volume espantato (ml)	Volume/kg	Cellule nucleate totali (x10 ⁹ /kg)	Cellule CD34+ (%)	Cellule CD34+ raccolte (x10 ⁹ /kg)	Cellule CD34+ selezionate (x10 ⁹ /kg)	Cellule CD34+ infuse (x10 ⁶ /kg)
ADA-SCID (n=21)	1,3 (0,5-4)	16,1 (3,9-26,5)	303 (190-147,5)	31,14 (14,18-48,36)	4,23 (2,91-6,83)	5,74 (2-6,65) [^]	28,91 (9,75-43,14) [^]	11,8 (4-22,88)	10,7 (3,7-18,7)
WAS (n=6)	2,1 (0,9-4)	12,45 (9-26,3)	424,25 (275-771)	34,32 (29,36-36,54)	5,66 (3,49-6,6)	2,87 (1,84-5,17)	15,77 (10,82-18,89)	9,05 (4,45-14,5)	9 (3,66-14,1)
MLD (n=30)	1,3 (0,5-11,4)	11 (7,3-23,5)	420 (194-1332)	36,81 (17,64-56,6)	6,26 (3,43-9,43)	3 (0,97-3,7)	16,27 (5,65-45,89)	9,8 (3,9-34,7)	10,29 (3,8-25,9)
TOTAL (n=57)	1,5 (0,5-11,4)	16,55 (3,9-26,5)	348 (190-147,5)	34,22 (14,18-56,6)	5,12 (2,91-6,43)	3,05 (0,97-3,7)	17,34 (9,75-45,89)	10,39 (3,9-34,7)	10,3 (3,66-25,9)

I valori indicati fanno riferimento ai valori mediani e ai range, ^dati disponibili per gli ultimi 8 pazienti ADA SCID trattati

P066

UN CASO DI HLH AD ESORDIO NEONATALE

A. Morreale, V. Folsi, C. Gorio, G. Carracchia, E. Sencini, A. Lanfranchi, F. Porta

Università degli studi di Brescia

C. nasce alla 31° settimana da taglio cesareo urgente per

distacco di placenta da genitori italiani non consanguinei. In anamnesi un fratellino deceduto in età neonatale per insufficienza epatica acuta associata ad iperferritinemia. C. viene ricoverata in TIN per un mese per prematurità. A 20 giorni dalla dimissione presenta episodi di perdita di coscienza con scadimento delle condizioni generali e viene ricoverata nel sospetto di sepsi. Gli accertamenti mostrano iperferritinemia, citopenia bilineare (anemia e piastrinopenia), ipofibrinogenemia, significativa epatosplenomegalia e depositi emosiderinici cerebrali diffusi. Le diagnosi differenziali prese in considerazione sono l'emocromatosi neonatale e la linfoistocitosi emofagocitica congenita o secondaria. Viene eseguita biopsia delle ghiandole salivari minori che esclude depositi di ferro. L'attività citotossica delle cellule NK risulta ridotta. L'esame morfologico su sangue midollare mostra la presenza di cellule istiocitarie ed eritrofagocitosi. Nel liquor si evidenzia la presenza di istiociti in attività emofagocitica. Nel sospetto di HLH viene avviata terapia con etoposide, ciclosporina e desametasone secondo protocollo HLH 2004. Le indagini genetiche mostrano la presenza di mutazione in omozigosi del gene PRF1 e in eterozigosi del gene UNC13D, diagnostiche di HLH congenita. Viene pertanto proseguita la terapia in atto con solo parziale remissione di malattia. Si è pertanto sollecitati a candidare C. al trapianto che viene tempestivamente effettuato con cellule staminali cordonali, previo condizionamento con busulfano, fludarabina ed alemtuzumab. Nel decorso post TMO le condizioni generali di C. sono in progressivo miglioramento; l'attecchimento su sangue periferico al G+21 risulta del 100% su PMN e del 95% su PBL.

P067

UNA RALLENATA... DIAGNOSI

I. Cortina¹, A.M. Carrà¹, E. Spezia¹, S. Boghen², A. Michev², M. Zecca², G. Biasucci¹

¹UO Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto AUSL Piacenza, ²Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Ragazza di 13 anni, giunta per citopenia: GB 3.890/mmc, N 1.090/mmc, Hb 11,9 g/dl, MCV 100,6 fl. Alla nascita basso peso; seguita presso altra struttura dall'età di 6 anni per rallentamento della crescita: test di stimolo per GH con risposta insufficiente, IGF-1 e test al glucagone nella norma, non eseguita terapia sostitutiva. Tiroidite autoimmune trattata con Levotiroxina. All'esame OBIETTIVI: 6-7 chiazze cutanee caffè-latte, non alterazioni scheletriche. Accertamenti: GB 2.680/mmc, N 980/mmc, GR 3.230.000/mmc, Hb 12,1 g/dl, MCV 106,7 fl, PLT 140.000/mmc, HbF 8%, folati, vitamina B12, ecocardiografia ed ecografia addome nella norma. Test di fragilità cromosomica con diepossibutano (DEB test) positivo, aspirato midollare e BOM con cellularità ridotta e note di dispoiesi; cariotipo 46,XX su midollo. L'Anemia di Fanconi è una rara malattia ereditaria, autosomica recessiva o X-linked, fenotipicamente e geneticamente eterogenea, con progressiva insufficienza midollare, anomalie somatiche, ipersensibilità agli alchilanti, predisposizione

a neoplasie. Sono stati identificati 21 geni coinvolti nella patogenesi. Le manifestazioni ematologiche insorgono tra i 5 e i 7 anni nel 50% dei casi. Alla nascita possono esservi iperpigmentazione cutanea e chiazze caffè-latte, malformazioni scheletriche, bassa statura, anomalie urogenitali. Un terzo dei pazienti presenta poche o nessuna di queste caratteristiche rendendo difficoltosa la diagnosi da effettuarsi mediante DEB test, studio del ciclo cellulare e studio molecolare per la ricerca delle mutazioni. Il trapianto di cellule staminali è attualmente l'unico trattamento che permette di ottenere una normalizzazione dell'emopoiesi. Un rallentamento della crescita senza evidente causa è meritevole di un approfondimento ematologico, soprattutto se legato ad anomalie cutanee-scheletriche.

P068

SPLENOMEGALIA: NON SEMPRE MALATTIA DI GAUCHER

A. Beccaria, A. Pezzulla, G. Polleri, A. Rotulo, F. Pierri, M. Calvillo, E. Palmisani, M. Miano, F. Fioredda, C. Dufour, C. Micalizzi

Università degli Studi di Genova, UOC Ematologia, Istituto G. Gaslini

B.G. valutato per la prima volta presso il nostro centro a 15 anni per citopenia e splenomegalia. Alla nascita (30 settimane per preeclampsia) distress respiratorio e sepsi perinatale, applicazione di supporto ventilatorio e nutrizionale con catetere venoso ombelicale. Dai 16 mesi di vita piastrinopenia, anemia sideropenica ed epistassi frequenti. Mai episodi infettivi di rilievo. Dai 13 anni progressiva astenia, sazietà precoce, dimagrimento e aggravamento della citopenia. Riscontro ecografico di colelitiasi con modesta ectasia delle vie biliari intraepatiche, linfoadenomegalie mesenteriche, epatomegalia ad ecotuttura disomogenea e marcata splenomegalia ad andamento peggiorativo. Aspirato e biopsia osteomidollare con diseritropoiesi e dismegacariocitopoiesi. DEB e Pink test negativi, elettroforesi emoglobinica nella norma. Pannello diagnostico per ALPS normale. Escluse cause autoimmuni ed infettive concomitanti. Dosaggio beta-glucosidasi su coltura di linfoblasti patologica con chitotriosidasi nella norma, analisi molecolare gene GBA negativa. Parziale risposta dell'anemia alla terapia marziale dapprima per via endovenosa quindi per via orale. L'ecografia color-doppler e l'angio-TC eseguite presso il nostro centro documentavano la presenza di cavernoma portale a flusso epatopeto, netta dilatazione della vena splenica, epatosplenomegalia ed iniziali segni di ipertensione portale (varici gastroesofagee). Gli esami strumentali hanno pertanto permesso di definire la natura meccanica del quadro clinico. Le anomalie vascolari portali possono essere secondarie a cateterismo venoso ombelicale neonatale non corretto e devono essere sempre escluse in presenza di importante splenomegalia e anamnesi di prematurità. Il ritardo diagnostico condiziona pesantemente l'outcome, pertanto sarebbe opportuno il monitoraggio ecografico a 12 mesi di vita dopo la dimissione dai reparti di Neonatologia.

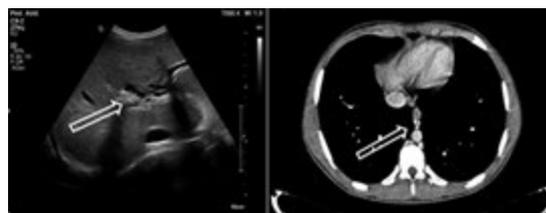


Figura 1.

P069

TALASSO-DREPANOCITOSI DA MUTAZIONI BETA+: REALMENTE UN FENOTIPO "MILD"?

A. Agostini¹, L.D. Notarangelo², C. Gorio², V. Folsi², M. Casale³, S. Perrotta³, P. Samperi⁴, A. Barone⁵, F. Arcioni⁶, A. Pegoraro⁷, R. Burnelli⁸, M. Nardi⁹, F. Giona¹⁰, B. Filippini¹¹, P. Giordano¹², G.C. Del-Vecchio¹², T. Casini¹³, N. Maserà¹⁴, R. Colombatti¹⁵, L. Sainati¹⁵, F. Porta², G. Russo^{4,16}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Clinica Pediatrica Ospedale dei Bambini di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia, ²Unità di Oncoematologia Pediatrica, Clinica Pediatrica Ospedale dei Bambini di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia, ³Unità di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, ⁴Unità di Oncoematologia Pediatrica, AUO Policlinico Vittorio Emanuele, Catania, ⁵Dipartimento di Oncoematologia pediatrica, Ospedale Universitario, Parma, ⁶Unità di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia, ⁷Unità di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Donna Bambino, Verona, ⁸SSD Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna di Ferrara, Ferrara, ⁹Dipartimento di Pediatria, Università di Pisa, Pisa, ¹⁰Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università Sapienza, Roma, ¹¹U.O. Pediatria Modulo Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infermi di Rimini, ¹²Dipartimento di Pediatria "B.Trambusti", Azienda Policlinico Giovanni XXIII, Bari, ¹³Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Meyer, Firenze, ¹⁴Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza, ¹⁵Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento materno infantile, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova, ¹⁶Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania

INTRODUZIONE: Il fenotipo S/beta+ è considerato più lieve rispetto a S/beta° ma mancano studi di coorte specifici. Per tale motivo i pazienti S/beta+ non sempre si avvalgono delle raccomandazioni stilate per pazienti S/Beta° e S/S.

SCOPO E METODI: valutazione del fenotipo HbS/Beta+; studio retrospettivo multicentrico.

RISULTATI: 37 pazienti inclusi (mediana per età 10,16 anni, range 1-55); età mediana alla diagnosi 2,5 anni (31% dei casi per eventi correlati, nel 69% per familiarità o casuale). Analisi di mutazione disponibile per 29/37

pazienti (78%). Dalla diagnosi, nel gruppo con mutazione IVSI-110 (11/29) si sono registrati 6 sequestri splenici (in 3 pz), 3 calcolosi biliare, 1 stroke, 1 crisi aplastica e 1 acute chest syndrome; in quello con IVSI-6 (7/29) 1 sepsi (non in profilassi) e 1 necrosi avascolare; nei restanti pazienti (11/29, 9 con mutazioni del sito promotore e 2 con IVSII-745) una necrosi avascolare e un sequestro splenico. Nel gruppo IVSI-110, 5/11 pazienti eseguono trasfusioni croniche/eritrocitoferesi, 4/11 trasfusioni occasionali, 3/11 utilizzano idrossiurea. Nel gruppo IVSI-6, 2 pazienti eseguono trasfusioni occasionali, 1 è in idrossiurea; nei restanti pazienti, 1 è in idrossiurea, nessuno è trasfuso. L'utilizzo della profilassi antibiotica varia da centro a centro.

CONCLUSIONI: i pazienti S/beta+ possono presentare eventi maggiori, particolarmente espressi nel gruppo con mutazione IVSI-110. Questi dati preliminari suggeriscono quindi, almeno in questo sottogruppo, l'applicazione di follow up sovrapponibili alle forme S/Beta^o e S/S.

P070

TRAPIANTO APOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE CON SELEZIONE NEGATIVA +/ + E CD19+ IN DUE PAZIENTI AFFETTI DA IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA DA NUOVA MUTAZIONE DI ARPC1B

S. Giardino¹, M. Faraci¹, S. Volpi², M. Gattorno², L.D. Notarangelo³, A. Aiuti⁴, R. Caorsi², D. Di-Martino¹, P. Terranova⁵, M. Leoni¹, E. Lanino¹

¹Unità di Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, Dipartimento di Pediatria ed Emato-Oncologia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italia, ²Unità di Clinica Pediatrica e Reumatologia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italia, ³Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, National Institute of Allergy and Infectious Disease, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, ⁴Immunematologia Pediatrica e Unità di Trapianto di Midollo Osseo, Università Vita-Salute, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia, ⁵Unità di Ematologia clinica e di laboratorio, Dipartimento di Pediatria ed Emato-Oncologia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italia

Le Immunodeficienze primitive (PID) rappresentano un eterogeneo gruppo di patologie la cui classificazione è in continuo divenire, così come la descrizione di nuove mutazioni genetiche causali. Mutazioni del gene ARPC1B sono state recentemente descritte come causali di PID con aspetti clinici e biochimici comuni alla sindrome di Wiskott-Aldrich. Descriviamo due pazienti (P1, P2) affetti da PID dovuta a mutazione del gene ARPC1B di nuova descrizione, trattati con successo con trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (aplo-TCSE) eseguito all'età di 15 e 5 anni rispettivamente. La storia clinica pre-TCSE di P1 era caratterizzata da enterocolite emorragica neonatale, piastrinopenia intermittente con ridotto volume piastrinico, eczema, polmoniti ricorrenti, verrucosi cutanea, vasculite mentre P2 ha presentato nei primi anni di vita una sindrome da attivazione macrofagica secondaria ad infezione da citomegalovirus, epatosplenomegalia, piastrinopenia intermittente ed infe-

zioni respiratorie. Diagnosi genetica: Escluse in Sanger mutazioni di WAS, WIPF1, FOXP3, PSTPIP1 e RAG, lo studio dell'esoma nei gruppi familiari e la valutazione delle varianti alleliche identificate in rapporto a modelli di trasmissione (autosomica recessiva/dominante, X-linked o de-novo) e al coinvolgimento di geni noti o candidati ad essere causa di PID ha consentito di identificare le varianti bi-alleleliche in P1 c.64+1G>C e in P2 p.Val208Phe del gene ARPC1B. TCSE: entrambi i pazienti hanno ricevuto un TCSE aploidentico con selezione negativa +/ + e CD19+ dopo condizionamento mieloablativo. I dati e l'outcome del trapianto sono riportati nella tabella.

CONCLUSIONI: Il TCSE aploidentico con selezione negativa +/ + e CD19+ rappresenta un valido e sicuro approccio per i pazienti affetti da PID.

Tabella 1. Caratteristiche e outcome del trapianto in P1 e P2.

	Dati TCSE	
	Paziente 1 (P1)	Paziente 2 (P2)
Età al trapianto (anni)	15	5
Regime di condizionamento	Thiotepa 8 mg/kg in G-1 Fludarabina 40 mg/m ² in G-4, -5, -6, -8 Tresulfano 14 g/m ² in da G-4, -5, -6	Thiotepa 8 mg/kg in G-1 Fludarabina 40 mg/m ² in G-4, -5, -6, -8 Tresulfano 14 g/m ² in da G-4, -5, -6
Profilassi PRE-TCSE		
✓ GvHD	ATG Fresenius 4 mg/kg in G-4, -5, -8	ATG Fresenius 4 mg/kg in G-4, -5, -8
✓ PPD EBV-correlata	Mutolo anti-CD20- 200 mg/m ² in G-1	Mutolo anti-CD20- 200 mg/m ² in G-1
Donatore	Madre	Padre
Fonte di Cellule Staminali	Sangue periferico	Sangue periferico
Manipolazione cellulare	selezione negativa α/β/γ/CD19 ⁺ (Myltenel ClinManc)	selezione negativa α/β/γ/CD19 ⁺ (Myltenel ClinManc)
Cellularità del prodotto infuso		
CD34	13.2	14.25
CD34 α/β	0.4	1.18
CD34 γ/β	79.6	18.6
CD19	0.2	0.075
Profilassi GvHD-POST-TCSE	nessuna	nessuna
	Outcome TCSE	
Attecchimento (giorni dal trapianto)	+13	+13
✓ Neutrofili	+34	+13
✓ Piastrine		
Chimierismo	completo	completo
Graft-versus-Host Disease (GvHD) (grado)		
✓ acuta	grado 1 cutanea	assente
✓ cronica	assente	assente
Altre complicanze presenti	Linfocitopenia mild Cefite emorragica	-
Follow-up (mesi)	4 mesi	50 mesi
Supervivente	vivo	vivo

P071

ANEMIA EMOLITICA NON SFERO CITICA: UN RARO CASO DI DEFICIT DI ADENILATO CHINASI E SUA CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE

C. Lobello¹, N. Dodaro¹, E. Madarena¹, M. Neri¹, B. Russo¹, L. Strocchio², L. Vinti², D. Sperli¹

¹UOC Pediatria, SO "Annunziata", AO Cosenza, ²Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale "Bambino Gesù", Roma

INTRODUZIONE: il deficit di adenilato chinasi (AK) è una rara causa di anemia emolitica cronica non sferocitica (CNSHA).

CASO CLINICO: lattante di 3 mesi, nato a termine da genitori non consanguinei, con ittero neonatale trattato con fototerapia, giunto alla nostra attenzione per anemia emolitica severa: GB=7400/mm³, N=3300/mm³, L=2900/mm³, M=1000/mm³, GR=2.040.000/mm³, Hb=5,8g/dl, HCT=18,6%, MCV=91,2fL, PLT=346.000/mm³, Reticolociti=7%, LDH=1760 U/L, Bil. Tot.=5mg/dl, diretta=0,5mg/dl, aptoglobina=4mg/dl. Striscio periferico: anisopoichilocitosi con ovalociti, stomatociti, echinociti e rari schistociti. Coombs diretto ed indiretto: negativo. Screening per emoglobinopatie, dosaggio G6PDH, resistenze osmotiche: nella norma. Veniva sot-

toposto a trasfusione di GR e intrapresa terapia steroidea senza miglioramento. Il dosaggio degli enzimi eritrocitari documentava la carenza dell'enzima AK (7,4 UI/gHb; vn: 231-358), confermando il sospetto di anemia da difetto enzimatico. L'analisi del gene AK1, localizzato sul cromosoma 9q34.1-q34.3, mostrava la mutazione frameshift c. 138 delG in omozigosi. Attualmente il piccolo presenta anemia emolitica cronica con Hb tra 8 - 9 g/dl, reticolocitosi, iperbilirubinemia prevalentemente indiretta, assenza di splenomegalia e normale sviluppo psicomotorio.

CONCLUSIONI: Il deficit di AK eritrocitaria è una rara eritroenzimopatia, con incidenza <a 1/1.000.000, a trasmissione autosomica recessiva. La diagnosi si basa sulla dimostrazione della bassa attività enzimatica nei GR e la presenza di mutazione del gene AK1. Poiché l'isoenzima AK1 è espresso anche a livello neuronale i pazienti con attività enzimatica tra il 20 e 50% presentano CNSHA da lieve a moderata e normale sviluppo psicomotorio, mentre nei casi con deficit neurologico l'attività enzimatica è più bassa. In alcuni casi la splenectomia risolve l'anemia emolitica.

P072

LATTANTE CON PANCITOPENIA E REGRESSIONE PSICOMOTORIA: IMPORTANZA DI UNA CORRETTA ANAMNESI NUTRIZIONALE

R. Ambrosio¹, R. Camodeca¹, R. De-Marco¹, A. Demeca¹, A.F. Palermo¹, S. Perrone¹, G. Romano¹, B. Russo¹, L. Strocchio², L. Vinti², D. Sperli¹

¹UOC Pediatria, SO "Annunziata", AO Cosenza, ²Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale "Bambino Gesù", Roma

INTRODUZIONE: La carenza di Vitamina B12 è un'evenienza non frequente in età pediatrica che può causare serie conseguenze ematologiche e neurologiche se non prontamente diagnosticata e trattata.

CASO CLINICO: Descriviamo il caso di un lattante di 9 mesi, allattato esclusivamente al seno, ricoverato per vomito, ipotonia diffusa, sonnolenza, pallore cutaneo. Gli esami ematochimici mostravano una pancitopenia (GB=7000/mm³, Neutrofilo=700/mm³, Hb=5.0 gr/dl, MCV=93.9 fl, PLT=117.000/mm³, Reticolociti=1.3%), LDH=11465 U/L, Aptoglobina=1 mg/dl, Bilirubina tot.=3.4 mg/dl, indiretta=2.7 mg/dl. L'aspirato midollare evidenziava displasia della serie eritroide e mieloide con blocco della maturazione nelle fasi precoci. La citofluorimetria escludeva la presenza di popolazioni cellulari anomale. Negativa era la ricerca di Leishmania e Parvovirus B19. Anamnesi familiare: padre a dieta vegana, madre a dieta vegetariana. Nel sospetto di un'origine carenziale della citopenia, confermata dal riscontro di valori di vitamina B12 inferiori alla norma, veniva avviata supplementazione con vitamina B 12 con rapido miglioramento e successiva normalizzazione del quadro clinico.

CONCLUSIONI: Nel lattante allattato esclusivamente al seno da madre a dieta vegetariana o più frequentemente vegana possono insorgere problematiche ematologiche e neurologiche gravi, conseguenti al deficit materno di

proteine e di vit. B12 durante la gravidanza e nella fase dell'allattamento. L'associazione di pancitopenia con grave anemia megaloblastica e manifestazioni neurologiche deve far sospettare una grave deficit nutrizionale. Una corretta anamnesi nutrizionale può rivelare elementi suggestivi di abitudini alimentari non corrette, soprattutto se all'interno di un contesto socio-economico difficile e in lattanti ad allattamento materno esclusivo, per consentire una diagnosi precoce e un'adeguata terapia ed evitare danni neurologici irreversibili.

P073

ELTROMBOPAG NELLA TROMBOCITOPENIA IMMUNE (ITP) CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

G. Boselli, C. Dallavilla, E. Bertoni, C. Gorio, V. Folsi, L.D. Notarangelo, F. Porta

Università degli Studi di Brescia, Clinica Pediatrica asst Spedali Civili di Brescia

Eltrombopag è un agonista non competitivo del recettore della trombopoietina approvato per pazienti di età ≥1 anno affetti da ITP cronica in seguito a due trial clinici (PETIT e PETIT-2). Abbiamo valutato l'efficacia di Eltrombopag in 3 pazienti con ITP cronica di età media di 12 anni e 6/12 (range: 11-14) con valutazione clinica mensile e conta piastrinica settimanale. Eltrombopag è stato assunto per un periodo mediano di 81 giorni (range: 29-109 giorni) al dosaggio iniziale di 50 mg/die, aumentato a 75 mg/die se conta piastrinica <50.000 cell/mm³. La conta piastrinica mediana pre-terapia era di 10.000 cell/mm³ (range: 9.000-25.000 cell/mm³). Valori piastrinici >50.000/mm³ si sono ottenuti in un tempo mediano di 14,6 giorni (range: 6-26 giorni). In un paziente valori >50.000 piastrine/mm³ si sono mantenuti per 66 giorni, in uno per 14 giorni e in un terzo, infine, si è raggiunto tale obiettivo in un'unica rilevazione. Un solo paziente ha normalizzato la conta piastrinica (260.000/mm³); il farmaco è stato pertanto transitoriamente sospeso. Alla ripresa di Eltrombopag si è comunque assistito a un decremento progressivo della conta piastrinica. Nei tre soggetti il farmaco è stato poi definitivamente interrotto per ricomparsa di piastrine stabilmente <50.000 cell/mm³.

CONCLUSIONI: Eltrombopag si è dimostrato efficace ma con effetto transitorio. Il suo impiego potrebbe pertanto essere utile in pazienti con ITP cronica in caso di chirurgia programmata o procedure a rischio emorragico.

P074

SINDROME AUTOIMMUNE LINFOPROLIFERATIVA: MALATTIA O FENOTIPO?

E. Palmisani¹, M. Miano¹, P. Terranova², T. Lanza², M. Lanciotti², E. Cappelli², S. Zanardi³, M. Calvillo¹, E. Mastrodicasa⁴, A. Barone⁵, S. Cesaro⁶, E. Facchini⁷, L. Dogana⁸, U. Ramenghi⁹, N. Crescenzo⁹, A. Chiocchetti¹⁰, C. Dufour¹, F. Fioredda¹

¹Unità di Ematologia, IRCCS. Istituto Giannina Gaslini, ²Laboratorio di Ematologia, IRCCS. Istituto Giannina Gaslini, ³Servizio di Epidemiologia e Biostatistica,

IRCCS. Istituto Giannina Gaslini, ⁴Unità di Oncoematologia pediatrica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, ⁵Dipartimento di Emato-oncologia pediatrica Università di Parma, ⁶Dipartimento di Emato-oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, ⁷Clinic of Pediatric Hematology-Oncology, Policlinico S. Orsola-Malpighi, ⁸Dipartimento di Ematologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, ⁹Dipartimento di Pediatria, Università di Torino, ¹⁰Dipartimento di Scienze Mediche di Uni PO Università del Piemonte Orientale

INTRODUZIONE: La Sindrome Autoimmune Linfoproliferativa (ALPS) definita secondo i criteri clinici/biochimici (NIH2009) è causata da mutazioni dei geni FAS, FASL, FADD e CASP 10. Molte forme rispondenti ai criteri ALPS non sono associate alle suddette mutazioni.

SCOPO: dello studio: descrivere nell'ambito dello stesso fenotipo diversità di carattere biochimico e clinico e correlarlo, in maniera preliminare, con la genetica.

MATERIALI E METODI: le informazioni anagrafiche, cliniche e genetiche (ricerca mirata in Sanger o Next Generation Sequencing per pannello esteso geni immunodeficienze) sono derivate dallo studio ALPS_IT_NET, raccolta di dati nazionale in ambito AIEOP.

Tabella 1. Caratteristiche clinico/biochimiche nel gruppo con mutazione FAS/CASP10 comparata con il gruppo FAS NEG.

	ALPS FAS/CASP10	ALPS FAS NEG	P
Pazienti	14 (36%)	25 (64%)	
CITOPENIA	8 (61%)	23 (92%)	0.06
LEUCOPENIA	4 (31%)	12(48%)	ns
LINFOCITOPENIA	2 (15%)	13 (52%)	0.06
CD19 < 3° centile	4 (28%)	5 (22%)	ns
CD4 < 3° centile	1 (7%)	0 (0%)	ns
CD8 < 3° centile	0 (0%)	0 (0%)	ns
IgG < 3° centile	0 (0%)	6 (24%)	ns
IL-10 > 20 pg/mL	4 (44%)	1 (5%)	0.03
IL-18 > 500 pg/mL	8 (89%)	11(55%)	ns
VITB12 > 1500 ng/L	9 (75%)	4(25%)	0.02
MARKERS AUTO#	5 (36%)	19(76%)	0.03
COINVOLGIMENTO MULTIORGANO**	2 (14%)	15 (60%)	0.01

#Positività di almeno uno dei seguenti marker: ENA, ANCA, ASMA,ASCA, LKM, Ac anti piastrine, Ac anti Neutrofilo indiretti, Ac anti gliadina ed Anti TG, Ac anti tiroide

*Definito come 2 o più delle seguenti manifestazioni: pneumopatia cronica tipo restrittiva o bronchiectasie, epatite autoimmune, malattia infiammatoria cronica dell'intestino, intolleranza al glutine, colangite sclerosante, orticaria ricorrente, artrite, tiroidite.

RISULTATI: 64 pazienti ALPS di cui 41 maschi (64%) sono registrati nel data base. Lo studio dei geni ALPS è stato attuato in 39 soggetti (61%): 14 (35%) mutati FAS/CASP10 e 25 (64%) negativi per FAS/CASP10. Peculiarità nel gruppo ALPS-FAS sono l'aumento significativo di alcuni markers (vit B12; p=0,02 ed IL10; p=0,03), mentre nel gruppo FAS non mutato rilevanti sono il coinvolgimento multiorgano (p=0,01) e la presen-

za di markers di autotimmunità, (p=0,03). (Tabella 1). Di fatto questi quadri in 15/39 studiati, sono causati da mutazioni di TACI(1), LRBA (2), CTLA4 (1), IKB (1),CECR2/STAT3 (1), WAS (1).

CONCLUSIONI: i quadri di ALPS nei quali non si evidenziano mutazioni di FAS o CASP 10, possono sottendere mutazioni che determinano quadri di immunodeficienza/disimmunità assai diversi nella sostanza dai FAS mutati. Questa osservazione è rilevante soprattutto ai fini terapeutici, soprattutto in quei casi in cui esistono terapie target.

P075

UN CASO DI LINFOADENOMEGALIA SOTTOMANDIBOLARE MONOLATERALE

A. Morreale, G. Carracchia, E. Soncini, R. Badolato, F. Porta

Università degli studi di Brescia

M. nasce in Pakistan. Nei primi anni di vita presenta ricorrenti episodi infettivi a carico di cute e vie respiratorie. Gli esami ematici mostrano riduzione dei linfociti CD4 e valori di IgE totali pari a 2826 U/ml. All'età di tre anni viene valutato presso l'ambulatorio di Immunologia pediatrica di Brescia e viene eseguita analisi genetica mediante NGS per i geni correlati alla sindrome da IperIgE che risulta positiva per mutazione Glu 1974* nel gene DOCK8. M. viene candidato a trapianto di cellule staminali. Essendo la madre in stato di gravidanza, viene eseguita villocentesi e il feto risulta sano ed HLA identico. Previo condizionamento con fludarabina, treosulfano e thiotepa, M. viene quindi sottoposto a TMO HLA identico da sangue cordonale da sorella.L' attecchimento al G+21 risulta del 100% sui PMN e sui PBL. Nel decorso post TMO si assiste a positivizzazione del CMV DNA su sangue per cui viene avviata terapia con valganciclovir con riduzione della carica virale.A tre mesi dal TMO compare linfadenomegalia sottomandibolare sinistra dolente; viene intrapresa terapia con amoxicillina-acido clavulanico per 20 giorni senza beneficio. Le ecografie seriate mostrano presenza di linfonodo solido ovoidale vascolarizzato in progressivo incremento dimensionale (2,7x1,7 cm). Viene eseguita agobiopsia linfonodale il cui esame istologico mostra un quadro di linfadenite granulomatosa necrotizzante ad eziologia micobatterica.Viene sospesa la terapia immunosoppressiva con ciclosporina. L'esame colturale linfonodale risulta positivo per Mycobacterium Avium. M. è attualmente in attesa di asportazione chirurgica del linfonodo.

P076

TRAPIANTO MULTIPLO DI CELLULE STAMINALI IN UN PAZIENTE CON DEFICIT IMMUNOLOGICO COMPLESSO

M. Faraci¹, S. Giardino¹, G. Vagelli², M. Leoni¹, D. Di-Martino¹, P. Terranova³, E. Cappelli³, C. Dufour³, M. Miano³, F. Pierri³, M. Calvillo³, E. Lanino¹

Istituto G. Gaslini, Dipartimento di Pediatria e Emato-

Oncologia, Unità di Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche

INTRODUZIONE: Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) aploidentico/CD19 depleto è efficace per la maggior parte delle immunodeficienze primitive (PID). Descriviamo il caso di una paziente sottoposta a 3 TCSE aploidentici per un deficit immunologico complesso. Paziente: femmina affetta dall'età di un anno da episodi infettivi ricorrenti, anemia, trombocitopenia e neutropenia autoimmune. L'analisi del pannello NGS ha evidenziato una mutazione non patogenetica in eterozigosi del gene PIK3CD. La paziente è stata sottoposta a 1° TCSE aploidentico dalla madre dopo Thiotepa, Fludarabina, Treosulfano, ATG e Rituximab. A +120 ha presentato ricomparsa di neutropenia e rigetto secondario. È stato eseguito un 2° TCSE aploidentico dalla madre dopo Campath, Fludarabina e L-PAM. Dopo 3 mesi, è stata nuovamente riscontrata neutropenia resistente ad alte dosi di Ig vena, Bortezomib e Mabthera e 2 mesi dopo è stato dimostrato un rigetto secondario. La valutazione immunologica della madre ha evidenziato solo una modesta positività degli anticorpi anti neutrofilo e un effetto inibitore del plasma materno sulla linea mieloide della paziente. È stato eseguito un 3° TCSE da donatore volontario dopo Busulfano (3.2mg/Kg x3 die), Fludarabina, Thiotepa. L'attecchimento dei GN è avvenuto a +15, la paziente non ha presentato GvHD acuta e il chimerismo è confermato a 7 mesi dal TCSE sempre 100% del donatore.

CONCLUSIONI: nei casi con immunodeficit non inquadrabili in una PID ed eleggibili al TCSE aploidentico, la completa valutazione immunologica del donatore familiare è fortemente raccomandata al fine di evitare la scelta di un donatore asintomatico che potrebbe inficiare l'outcome del trapianto.

P077

ANEMIA DA DIFETTI MULTIPLI DEL GLOBULO ROSSO: UNA SFIDA DIAGNOSTICA

F. Parola, S. Balbo, M. Carboni, E. Colantonio, P. Bianchi, R. Bagna, R. Mazzone, L. Farinasso

Università Degli Studi Di Torino Ospedale Infantile Regina Margherita, UOS Fisiopatologia Delle Anemie Fondazione Irccs Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

INTRODUZIONE: Le anemie emolitiche ereditarie sono il risultato di anomalie dell'emoglobina, della membrana eritrocitaria o di enzimi intracellulari e possono esprimersi in modo eterogeneo, rappresentando una notevole sfida diagnostica quando i test tradizionali non sono dirimenti. Il caso clinico descritto rappresenta un quadro combinato di difetti multipli del globulo rosso diagnosticato tramite studio familiare.

CASO CLINICO: Bambina giunta all'attenzione in seguito alla nascita del fratello affetto da idrope fetale e ittero emolitico da patologia eritrocitaria non chiarita (G6PDH nella norma, genetica Gilbert negativa, assetto Hb nella norma, rari sferociti, AGLT e Pink test negativi). Eseguite indagini nella famiglia: nel padre e nella bambi-

na riscontro di tratto B-thalassemico [IVSI:110 (G>A)/N eterozigote]; nella madre e nei due fratelli quadro di anemia cronica emolitica (aptoglobina consumata, reticolocitosi spiccata, iperbilirubinemia indiretta, elevato MCHC) con spiccata anisopoichilocitosi, presenza di stomatociti e rari sferociti, test di resistenza osmotica NaCl alterati, ma AGLT, Pink-test, EMA-binding e analisi quantitativa delle proteine di membrana di norma; riscontro di grave deficit di G6PDH nella madre e nella bambina. L'analisi molecolare del gene PIEZO1, ha rilevato la presenza della mutazione c.7367G>A in eterozigosi, diagnostica per stomatocitosi con emazie disidratate.

CONCLUSIONI: È stato qui riportato un caso di anemia emolitica congenita legato a co-eredità di enzimopatia, emoglobinopatia e difetto di membrana. In letteratura non sono riportati casi analoghi. Il fenotipo articolato e i test tradizionali non dirimenti hanno reso la diagnosi complessa. In casi simili, l'utilizzo di pannelli next generation sequencing mirati rende possibile e più rapida la diagnosi di complessi quadri genetici.

P078

ASSOCIAZIONE DI UNA NUOVA DUPLICAZIONE DEI GENI -GLOBINICI ED ETEROZIGOSITÀ PER -TALASSEMIA IN UN PICCOLO LATTANTE CON SINDROME TALASSEMICA SEVERA

G. Amendola¹, B.M. Ricerca², M.R. Storino³, S. Mastrangelo⁴, S. Puzone³, M. Giuliano³, P. Izzo³, M. Grosso³

¹UOC Pediatria-TIN, Ospedale di Nocera Inferiore, ²Istituto di Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica di Roma, ³Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II Ceinge-Biotecnologie Avanzate, ⁴UOC Oncoematologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica di Roma

Un lattante di 2 mesi giungeva alla nostra osservazione per una severa anemia ipocromica (Hb 8,7 g/dL, MCV 78 fL, MCH 26 pg) con assetto marziale nella norma. In epoca preconcezionale la valutazione ematologica dei genitori aveva mostrato per il padre un fenotipo nella norma mentre la madre, di origine albanese, con splenomegalia marcata, anemia microcitica moderata (Hb 8,5 g/dL, MCV 59 fL, 4,4% HbA2, 2,7% HbF) e diagnosi iniziale di talassemia non trasfusione dipendente (NTDT), da un anno circa, per il peggioramento dell'anemia (Hb: 7 g/dL) era stata avviata a regolare regime trasfusionale. La caratterizzazione molecolare aveva escluso difetti talassemici nel padre mentre nella madre aveva mostrato la presenza in eterozigosi della mutazione HBB:c.[93-21 G>A] e di una nuova duplicazione nel cluster -globinico, tra la regione HS-40 e il gene LUC7L, con la presenza totale di 6 geni -globinici. Dopo consulenza genetica la coppia rifiutava la diagnosi prenatale e, pertanto, solo in epoca post-natale è stato possibile determinare il genotipo nel figlio che è risultato corrispondente a quello materno. La rara combinazione della quadruplicazione di geni -globinici con eterozigosi per -talas-

semia è stata riportata in associazione con fenotipi di gravità variabile tra NTDT e quadri trasfusione-dipendente. Poiché, inoltre, in assenza di difetti -talassemici, tale riarrangiamento può dare un quadro ematologico silente, questo caso sottolinea l'importanza di un'accurata caratterizzazione molecolare e della definizione della possibile associazione di tali determinanti con difetti -talassemici per una corretta correlazione genotipo-fenotipo e per un efficace programma di prevenzione per emoglobinopatie.

P079

STUDIO TRIPP (THROMBOTIC RISK IN HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS): IMPLEMENTAZIONE DI UN PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE SISTEMATICA DEL RISCHIO TROMBOTICO

G. Del-Borrello, G. Matta, M. Baricco, E. Giachetti, C. Maddaloni, A. Viano, P. Saracco

Ospedale Infantile Regina Margherita, Ematologia Pediatrica - Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Torino

La trombosi (T) pediatrica, soprattutto quella iatrogena/nosocomiale, presenta un'incidenza in crescita, in conseguenza dell'aumentata intensità delle cure. I dati epidemiologici e di rischio provengono prevalentemente da studi retrospettivi condotti in centri nordamericani. Uno studio prospettico caso-controllo condotto presso il nostro Centro ha riscontrato un'incidenza di eventi trombotici (ET) in corso di ospedalizzazione di 27.5 casi/10000 ricoveri, identificando come fattori di rischio trombotico (FRT) indipendenti l'immobilizzazione prolungata (>72 h), l'ospedalizzazione prolungata (>7 gg), la presenza di infezione sistemica e l'anamnesi di trauma recente. Il presente protocollo di studio è volto a rispondere al quesito se una valutazione sistematica dei FRT, con conseguente strategia di profilassi nei pazienti considerati ad alto rischio, determini una riduzione degli ET nosocomiali. Abbiamo elaborato una scheda di valutazione dello score FRT e relative indicazioni di prevenzione (meccanica, farmacologica). Un aggiornamento dello score è indicato ogni 72h, per tenere conto di eventuali variazioni nello status del paziente. Dopo valutazione di fattibilità in singolo reparto, la scheda è stata introdotta (marzo 2018) in tutti i reparti di degenza ordinaria (pediatrica generale e specialistica). Sono esclusi i reparti di Oncologia, Rianimazione e Chirurgia (in elaborazione schede specifiche). Dopo 6 mesi, verrà effettuata una interim analysis per valutarne l'estensione all'intero nosocomio. Infine, verrà condotta un'analisi complessiva dei dati con controllo riferito a serie storica. In seguito alla validazione dello score di rischio in ambito di collaborazione multicentrica in Italia (AIEOP) sarà possibile la messa a punto di raccomandazioni condivise di profilassi primaria degli ET in bambini ospedalizzati.

P080

BORTEZOMIB IN UN INFANT CON ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE (AEA) REFRATTARIA

A. Pezzulla, A. Beccaria, E. Palmisani, F. Pierri,

F. Fioredda, C. Micalizzi, M. Calvillo, R. Maggiore, A. Rotulo, G. Menna, C. Dufour, M. Miano

UO di Ematologia Clinica e di Laboratorio - IRCCS Giannina Gaslini, Università degli studi di Genova, SC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon, Napoli

L'AEA è una condizione rara caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro antigeni di superficie eritrocitaria. Nonostante la risposta alla terapia steroidea (circa 80-85%), in alcuni casi può essere refrattaria o steroide-dipendente. Un bambino con AEA esordita a 6 mesi di vita e trattata in prima linea con steroide/Immunoglobuline ev, con beneficio parziale/temporaneo. A 10 settimane dall'esordio, per la persistenza di trasfusione-dipendenza, sono state eseguite 4 dosi di Rituximab, seguite da terapia con Sirolimus (2mg/mq) senza risposta. Per la dipendenza dallo steroide ad alte dosi con relativa tossicità (habitus cushingoide, ipertensione arteriosa) e per l'insorgenza di un'ulteriore recidiva clinicamente rilevante, a un mese dal termine del Rituximab è stato avviato trattamento con Bortezomib (1,3mg/mq, ogni 72 ore per 4 dosi) con concomitante lento decalage dello steroide. Una risposta completa al trattamento è stata documentata a distanza di 14 giorni dalla prima dose. In concomitanza di un episodio infettivo e in assenza di terapia steroidea, a circa 7 settimane di distanza dalla risposta si è evidenziata una nuova recidiva trattata con steroide (2mg/Kg) e un 2° ciclo di Bortezomib, con risposta completa a distanza di 4 settimane. Attualmente, a distanza di circa 3 mesi dall'ultima recidiva, il paziente mantiene valori ematologici adeguati continuando lento decalage steroideo e terapia con Sirolimus. Il Bortezomib è stato utilizzato in citopenie autoimmuni post-trapianto di cellule staminali. Il suo utilizzo può essere una valida alternativa nelle AEA refrattarie al Rituximab, avendo come bersaglio le plasmacellule che, non essendo target dell'anti-CD20, potrebbero essere responsabili della persistenza della malattia.

P081

ISOIMMUNIZZAZIONE CONTRO CD36: UN CASO DI IDROPE E ANEMIA FETALE CON PIASTRINOPENIA NEONATALE

E. Chiocca, I. Fotzi, M. Veltroni, T. Casini, M.G. Gelli, P. Fiorini, C. Favre

Azienda ospedaliera Universitaria Anna Meyer

C. nata da 2 gravidanza (4 precedenti IVG), da genitori non consanguinei (padre origini italiane, madre origini africane) alla 34° settimana con parto cesareo per alterazione flussimetria doppler. Alla 27° settimana riscontro idrope fetale e anemia severa (3.8 gr/dL) per cui venivano eseguite due trasfusioni fetali di GR. Alla nascita riscontro di anemia (7 gr/dL), in assenza di segni di emolisi, e piastrinopenia (19.000/mm³) persistenti per cui è stato necessario supporto trasfusionale, con evidenza di refrattarietà alle trasfusioni di PLT. Gli accertamenti ematologici hanno mostrato la presenza nella neonata di anticorpi adesi alle piastrine e liberi nel siero e di anticorpi adesi alle piastrine e liberi nel siero anche nella madre,

rivolti verso la glicoproteina GP IV (CD36). L'immunofenotipo su sangue periferico ha rilevato la completa assenza dell'antigene CD36 su piastrine e monociti della madre a fronte di una normale espressione dello stesso su piastrine e monociti della neonata e del padre. È stata quindi eseguita terapia con IVIG (2 infusioni, a dosaggio 1 mg/kg) con progressiva risalita dei valori piastrinici. La paziente non ha presentato sanguinamenti importanti né emorragie intracraniche mostrando completo recupero delle conte ematologiche già dal 2 mese di vita. Il deficit di CD36 (GPIV) è presente nel 3-5% della popolazione di origine asiatica/africana, tale antigene si esprime su monociti, piastrine ed eritroblasti. Il deficit di CD36 non è patologico nell'adulto ma può essere responsabile di casi severi di anemia, idrope fetale e trombocitopenia neonatale isoimmune, frequentemente misconosciuti alla nascita, data la bassa prevalenza di tale condizione nella popolazione.

P082

STUDIO MULTICENTRICO GAUPED: AGGIORNAMENTO SUI RISULTATI E FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DEI PAZIENTI PEDIATRICI CON MALATTIA DI GAUCHER IDENTIFICATI

W. Morello, M. Filocamo, M. Stroppiano, M. Di-Rocco, N. Tovaglieri, G. Russo, F. Menni, G. Vergine, R. Burnelli, A. Pession

Oncoematologia Pediatrica, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi

INTRODUZIONE: La Malattia di Gaucher (GD), patologia da accumulo lisosomiale da deficit di beta-glucocerebrosidasi (GBA), è caratterizzata da spleno-epatomegalia, citopenia, ritardo di crescita, coinvolgimento osseo e rischio di neoplasie. L'aspecificità dei sintomi determina ritardo diagnostico. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) ha rivoluzionato la prognosi, ma se iniziata tardivamente alcune complicanze sono irreversibili. Di Rocco *et al.* ha proposto algoritmo pediatrico per diagnosi precoce di GD. **METODI:** Nel 2015 è stato avviato lo studio multicentrico GAUPED per valutare la prevalenza di GD tra bambini selezionati con l'algoritmo. Bambini con spleno +/-epatomegalia e piastrinopenia +/-anemia, senza causa nota, vengono screenati con dosaggio GBA su Dried Blood Spot (DBS). I pazienti DBS+ vengono testati con dosaggio enzimatico su omogenato cellulare.

RISULTATI A 30 MESI: Raccolti 74 DBS provenienti da 22 centri AIEOP. DBS+ in 25/74 (34%). Il dosaggio GBA su sangue è risultato ridotto in 6/25 (24%). In 6/6 l'analisi genetica ha confermato la GD. Età media alla diagnosi 9 anni (2-14). La prevalenza nella popolazione selezionata è 8,1% (95% CI, 3,34-17,4%) pari a 6/74. 5/6 pazienti hanno iniziato ERT da 19 (6-22) mesi. Dati di FUP disponibili in 5 paz: la citopenia è regredita in 4/4, l'epato-splenomegalia si è ridotta in 5/5, normalizzata in 1/5, il ritardo di crescita è migliorato in 1/2 pz (Tabella 1). **CONCLUSIONI:** I risultati preliminari dello studio supportano lo screening di GD in una popolazione di bambini selezionata. ERT risulta efficace da subito nel controllo di GD. Supporto di SanofiGenzyme.

Tabella 1.

	CT_01	MN_01	GE_01	MP_01	FE_01	RN_01
Sex	F	F	M	M	M	F
Age At Dx (Years)	2	12	13	2	13	14
Symptoms To Dx (Months)	6	50	120	12	6	108
Enrolment To Dx (Months)	6	6	6	3	3	6
Splenomegaly	+	+	+	+	+	Splenectomy (Senegal)
Hepatomegaly	+	+	+	+	-	+
Thrombocytopenia	+	+	+	+/-	-	+/-
Anemia	+	-	+	+	-	+
Growth Retardation	+	-	-	+	-	-
DURATION OF ERT (Months)	22	20	19	14	6	-
Cytopenia after ERT	Resolved	Resolved	Improved	Resolved	N/A	-
Hepatomegaly after ERT	Improved	Improved	Improved	Resolved	Improved	-
Growth improvement	No	N/A	N/A	YES	N/A	-
Adverse events	NO	NO	NO	NO	NO	-

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche e follow-up dei 6 pazienti con malattia di Gaucher, identificati nei primi 30 mesi di arruolamento (N/A, non applicabile)

P083

EPATITE GIGANTOCELLULARE E ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE: RUOLO DELL'ANTICORPO MONOCLONALE ANTI-CD 20 (RITUXIMAB) IN UN CASO CLINICO DI DIFFICILE GESTIONE

L. Cavalleri¹, M. Provenzi¹, A. Digiorgio², E. Nicastro², A. Sonzogni³, C. Foglia¹, E. Giraldi¹, L. D'Antiga^{1,2}

¹USC Pediatria I, ²USSD Epatologia Gastroenterologia e Trapianti pediatrici, ³USC di Anatomia Patologica e citologia. ASST PG^{2,3}

L'epatite gigantocellulare associata ad anemia emolitica autoimmune (GCH-AHA) è una malattia rara che insorge precocemente con un decorso clinico severo, caratterizzata da una malattia epatica progressiva con trasformazione gigantocellulare associata ad anemia emolitica Coombs positiva. Sebbene gli autoanticorpi siano tipicamente negativi, l'associazione costante con una malattia immunomediata come l'anemia emolitica autoimmune e sporadica con altri disordini immunomediati (trombocitopenia autoimmune, neutropenia autoimmune, pemfigoide bolloso e alveolite fibrosante gigantocellulare), la risposta al trattamento immunosoppressivo e la recidiva costante allo scalo o alla sospensione dello stesso suggeriscono una patogenesi autoimmune. Diversi trattamenti immunosoppressivi (steroidi, azatioprina, micofenolato mofetil, inibitori della calcineurina, sirolimus, ciclofosfamide, Immunoglobuline iv) sono stati utilizzati, tuttavia la mortalità rimane elevata e la malattia tende a recidivare anche dopo trapianto epatico. L'uso empirico dell'anticorpo monoclonale anti-CD 20 (Rituximab) è stato riportato in casi singoli o in piccole serie di pazienti con diversi risultati. La B-deplezione indotta dall'anticorpo monoclonale sembra consentire il raggiungimento di remissioni prolungate con riduzione o sospensione di altre terapie immunosoppressive senza importanti effetti collaterali. Descriviamo un caso di una bambina con GCH associata ad anemia emolitica autoimmune steroide dipendente trattata con Rituximab con raggiungimento di remissione prolungata di malattia. MJ, nata a termine da genitori non consanguinei, giunge alla nostra osservazione all'età di 4 mesi per anemia emolitica autoimmune (test di Coombs diretto ed indiretto positivi) associata a

trombocitopenia e a polmonite bilaterale esordita in Albania circa un mese prima, già trattata con steroide ad alte dosi, senza raggiungimento di una remissione completa. Ricoverata presso il nostro Centro veniva proseguita terapia steroidea endovena (metilprednisone 2 mg/kg/die) associata ad immunoglobuline endovena ad alte dosi (1 gr/kg/die per 5 giorni) con raggiungimento di remissione. All'età di 8 mesi, allo scalo della terapia steroidea (0,15 mg/kg/die), presentava recidiva di anemia emolitica associata a piastrinopenia che richiedeva ricovero per ripresa della terapia steroidea a dose piena associata ad Immunoglobuline ad alte dosi. Nel corso del ricovero si evidenziava importante rialzo delle transaminasi (AST 20X VN, ALT 10X VN) ed iperbilirubinemia mista (bilirubina totale/diretta 3,6 /2,1 mg/dl) con indagini sierologiche (EBV, CMV, HBV, HCV, HAV, parvovirus B19, HSV1-2, HIV 1-2, HV6/8 e adenovirus DNA) e autoanticorpi (ANA, AMA, ASMA, LKM, liver blot, cANCA e pANCA) negative ad eccezione di positività per ANCA atipico ++++. Alla dimissione calo degli indici di citolisi epatica e colestasi senza normalizzazione. All'età di 1 anno nuovo incremento delle transaminasi (AST 30x, VN ALT 40X VN) e iperbilirubinemia (bilirubina totale/diretta 9 /6.5 mg/dl) con riscontro di positività della sierologia per HCV e HCV-RNA elevato (3.120.0000 UI/ml) per cui, nell'ipotesi di epatite virale da HCV, si programmava decremento rapido della terapia steroidea ed esecuzione biopsia epatica con riscontro di epatite gigantocellulare. Seguiva nuova recidiva ematologica trattata con metilprednisolone ev ed Immunoglobuline ad alte dosi con buona ma non completa risposta ematologica ed epatica per cui si aggiungeva alla terapia immunosoppressiva azatioprina sostituita, dopo circa 2 mesi per il mancato miglioramento degli indici di citolisi epatica, tacrolimus. All'età di 16 mesi nuova recidiva di AHA e peggioramento degli indici di citolisi epatica, per cui veniva ripresa terapia a dose piena con metilprednisolone ev associata a Ig ev ad alte dosi e, visto lo scarso controllo della malattia, si decideva di procedere con la somministrazione di Rituximab (375 mg/m²/settimana per 4 settimane) associata a terapia sostitutiva con immunoglobuline ev ogni 4 settimane con raggiungimento di una remissione epatica ed ematologica durata circa 1 anno. Due successivi episodi di recidiva di AHA a 2 anni e due mesi ed a 2 anni e 8 mesi dall'esordio trattati con steroide ev ed Immunoglobuline ad alte dosi, quindi graduale lentissimo scalo dello steroide (0,1mg/kg/die) con successivo mantenimento di remissione completa ematologica ed epatica con follow-up di 22 mesi dall'ultima recidiva. Nel nostro caso l'utilizzo di Rituximab ha permesso il raggiungimento di una remissione prolungata di malattia durante la quale è stato possibile ridurre la terapia immunosoppressiva associata (steroidi e tacrolimus) riducendo gli effetti collaterali che tale terapia comporta a lungo termine. La successiva evoluzione (recidiva-remissione prolungata controllata da Tacrolimus, Prednisone ed immunoglobuline endovena ad alte dosi) forse corrisponde all'evoluzione naturale a lungo termine di questa malattia, in cui dopo remissione prolungata, si è visto che è possibile sospendere, anche stabilmente, ogni trattamento senza recidive.

P084**UN CASO PECULIARE DI PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA**

A. Beccaria, A. Mariani, A. Rotulo, A. Pezzulla, R. Maggiore, E. Cappelli, R. Venè, F. Peyvandi, A. Grossi, I. Ceccherini, F. Pierri, M. Calvillo, E. Palmisani, C. Micalizzi, C. Dufour, M. Miano, F. Fioredda

Università degli Studi di Genova, UOC Ematologia, Istituto G. Gaslini

La Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT), malattia potenzialmente letale e di estrema rarità nell'infanzia, è legata ad un difetto della proteina ADAMTS13 su base genetica o acquisita. Tale patologia può occorrere in associazione a malattie autoimmuni come la sindrome di Sjogren. Gli scambi plasmatici rappresentano la terapia di scelta insieme a steroidi ed immunoglobuline; anche il rituximab è ritenuto efficace. Riportiamo il caso di una ragazza ecuadoriana (n.17-12-96) erroneamente diagnosticata come Sindrome di Evans, esordita all'età di 8 anni e caratterizzata da episodi recidivanti di anemia e piastrinopenia trattati inizialmente con trasfusioni di emazie, immunoglobuline e steroidi. Il primo episodio, osservato presso la nostra struttura, risale al 2013. Gli esami evidenziavano piastrinopenia ed emolisi attiva con basso livello di ADAMTS13 (3%, range normale 45-138) e positività degli anticorpi contro ADAMTS13 (42 UI/L). L'avvio di scambi plasmatici e Micofenolato Mofetile (MMF) come terapia di fondo permetteva di ottenere una remissione clinica duratura (seppur con persistente basso livello di ADAMTS 13 e positività anticorpale). Lo studio con metodica Next Generation Sequencing rilevava una nuova mutazione omozigote di CASP8 ed una mutazione eterozigote di CASP10. Lo studio funzionale delle rispettive proteine evidenziava un mancato clivaggio della CASP3 con conseguente deficit di controllo dell'apoptosi di cloni autoreattivi verosimilmente diretti contro la proteina ADAMTS13. Le peculiarità del caso sono rappresentate dall'associazione di PTT con mutazioni solitamente correlate a malattie "disimmuni" (Sindrome Autoimmune Linfoproliferativa di cui la paziente non presentava peraltro il fenotipo caratteristico) e la gestione di fondo con MMF.

P085**THALASSEMIA: UNA RARA DIAGNOSI DI ANEMIA MICROCITICA NEONATALE**

I. Fotzi, T. Casini, E. Chiocca, E. Sieni, F. Tucci, M. Veltroni, A. Azzali

SOC "Oncologia, Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche", Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer

A. lattantino, giunge all'osservazione per splenomegalia e anemia microcitica (Hb 6.4 g/dL, MCV 53.8 fl, MCH 18.3 pg). Genitori italiani, non consanguinei senza familiarità per emoglobinopatie. Agli esami ematici si rilevava negatività degli indici di emolisi, reticolociti pari a 133.200/mm³, CHR 18.3 pg, ferritina 514 ng/ml e all'e-

lettroforesi dell'emoglobina: HbA2 0.8%, HbF 47%, assenti catene anomale. Lo striscio periferico evidenziava anisopoichilocitosi ed emazie ipocromiche. Veniva eseguita terapia marziale senza beneficio, per cui eseguiva trasfusione di GR. Venivano eseguiti accertamenti ematologici che escludevano l'APLV, l'IRIDA e l'alpha talassemia major (HbH); l'aspirato midollare escludeva l'anemia sideroblastica congenita ed evidenziava una presenza e normale maturazione eritroblastica e delle altre linee cellulari. Al follow up si rilevava una spontanea stabilizzazione dei valori di Hb (intorno a 9 g/dL) con comparsa di poliglobulia, persistente microcitosi, senza reticolocitosi, con fenotipo clinico compatibile con trait beta in presenza però di valori normali di HbA2. Per tale riscontro è stato eseguito studio dei geni emoglobinici mediante CGH array che ha permesso di porre diagnosi di talassemia. Tale rara condizione, in eterozigosi, può interessare tutte le etnie; è caratterizzata da macrodelezioni a carico dei geni del cluster beta globinico che codificano per le catene emoglobiniche embrionali (), fetale () e adulta (/). Clinicamente può causare idrope fetale fino a morte perinatale ma più frequentemente si risolve progressivamente dopo il 1° mese di vita (con valori medi di Hb tra 9-10 gr/dL e GR aumentati in età adulta), come nel nostro caso, in concomitanza dello switching emoglobinico.

P086

UN DIFFICILE CASO DI LINFANGIOMATOSI DIFFUSA A LOCALIZZAZIONE LINFONODALE EXTRAPOLMONARE IN PEDIATRIA

R. Angarano, M. Cervellera, B. Martire, P. Muggeo, F. De-Leonardis, V. Palmieri, N. Santoro

UOC di Pediatria ad indirizzo oncoematologico ospedaliera, AOUC Policlinico di Bari

La linfoangiomasia polmonare diffusa (LPD) è un raro disordine della linfoangiogenesi caratterizzata dalla proliferazione multifocale dei vasi linfatici generalmente con caratteri displastici ed ectasici. Pur essendo una patologia istologicamente benigna, tuttavia l'andamento è progressivo e talvolta letale. Riportiamo il caso di E., 16 anni, giunta alla nostra osservazione per versamento pleurico massivo e sospetto linfoma; presentava febbre e versamento pleurico massivo ed ingravescente. La RMN addome mostrava adenopatie colliquate intra ed extrapleuriche e versamento pleurico a destra. L'esame del liquido pleurico si mostrava chilososo, con caratteristiche infiammatorie ma non infettive. La linfoscintigrafia non mostrava alterazioni degne di nota. Il versamento pleurico persisteva ed aumentava quotidianamente, riformandosi anche dopo toracentesi evacuative. A questo punto è stata eseguita una biopsia di linfonodo epiploico e prelevati frammenti di neoformazione mesenteriale, che mostrarono all'esame istologico tessuto adiposo comprendente circoscritte aree di fibrosi sottosierosa e diffusa ectasia vasale, linfonodi con spiccata dilatazione dei seni e quadro morfologico di stasi acuta/subacuta, compatibile anche in immunohistochimica con diagnosi di linfoangiomasia diffusa. È stato iniziato trattamento farma-

cologico con sirolimus, octreotide, immunoglobuline, dieta ipolipidica con MCT, iperproteica e vitamine liposolubili, con progressivo miglioramento. La linfoangiomasia dei tessuti linfatici extrapolmonari rappresenta una diagnosi spesso misconosciuta, resa difficile dai reperti istologici aspecifici. Nel nostro caso l'esecuzione della biopsia linfonodale ci ha consentito di evitare procedure più invasive quali la biopsia polmonare. Una gestione multidisciplinare consente una diagnosi più precoce ed una gestione ottimale.

P087

RECIDIVE TARDIVE EXTRAMIDOLLARI IN SEDI ATIPICHE DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA IN ETÀ PEDIATRICA: STUDIO RETROSPETTIVO AIEOP

G. Giagnuolo, D. Silvestri, E. Barisone, O. Ziino, L. Lo-Nigro, R.M. Mura, R. Parasole, F. Petruzzello, C. Rizzari, M.C. Putti, S. Ladogana, C. Micalizzi, L.D. Notarangelo, P. Pierani, V. Conter, F. Locatelli, A.M. Testi

Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Gerardo, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, ARNAS Ospedale Civico Di Cristina Benfratelli, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Policlinico Vittorio Emanuele, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitemico, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Gerardo, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Università di Padova, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale G. Gaslini, Unità di Onco-Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia, Divisione di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Ospedale G.Salesi, Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Gerardo, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Dipartimento di Ematologia e Biotecnologie Cellulari, Università La Sapienza

Nonostante la prognosi della leucemia linfoblastica acuta (LLA) in età pediatrica sia progressivamente migliorata negli ultimi anni, la recidiva di malattia rappresenta ancora la più comune causa di fallimento terapeutico. Il rischio di recidiva è massimo nei primi due anni dallo stop terapia, riducendosi negli anni successivi. Il presente studio si propone di raccogliere, retrospettivamente, le recidive tardive (>30 mesi) di LLA, in sedi extramidollari atipiche, isolate o combinate, osservate nei protocolli AIEOP LLA91, LLA2000, LLA2006R e LLA2009. Le localizzazioni al sistema nervoso centrale (SNC) e ai testicoli sono state escluse. Sono stati arruolati 19 pazien-

ti (11 femmine e 8 maschi; età media 13 anni), seguiti in 12 centri AIEOP tra il 1996 ed il 2017. Il tempo medio intercorso dalla prima diagnosi alla recidiva era di 59 mesi (34-93 mesi). Le sedi più frequentemente coinvolte erano ovaio, pelvi, mediastino, linfonodi, reni. Le recidive sono state trattate secondo diversi protocolli chemioterapici (AIEOP REC2003, IntReALL-SR-2010, AIEOP 9503, LNH-97). L'interessamento ovarico è stato trattato con ovariectomia; la radioterapia locale è stata utilizzata in 2 pazienti. Il trapianto allogenico è stato effettuato in 8 pazienti. La seconda remissione completa (RC) è stata ottenuta in 18/19 pazienti. Al momento dell'analisi, 14 pazienti erano vivi (74%), in seconda RC e 5 erano deceduti (4 per progressione di malattia e 1 per sepsi). Il nostro studio conferma la rarità delle localizzazioni extramidollari atipiche di LLA, diverse da SNC e testicoli, e, indipendentemente dal trattamento, la buona prognosi.

PO88

IL LINFOMA DI HODGKIN PEDIATRICO IN PAZIENTI MOLTO GIOVANI: L'ESPERIENZA ITALIANA

P. Farruggia¹, G. Puccio¹, F. Locatelli², M.R. Vetro³, M. Pillon⁴, A. Trizzino¹, C. Mosa¹, F. Di-Marco¹, A. Guarina³, A. Sala⁵, S. Buffardi⁶, A. Garaventa⁷, F. Rossi⁸, M. Bianchi⁹, M. Zecca¹⁰, A. Pession¹¹, C. Favre¹², S. D'Amico¹³, M. Provenzi¹⁴, G.A. Zanazzo¹⁵, A. Sau¹⁶, N. Santoro¹⁷, R. Mura¹⁸, T. Casini¹⁹, M. Mascarin²⁰, R. Burnelli²¹

¹Paediatric Haematology and Oncology Unit, Oncology Department, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy, ²Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma, University of Pavia, Italy, ³Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care, University of Palermo, Palermo, Italy, ⁴Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova, Italy, ⁵Clinica Pediatrica, Università Milano - Bicocca A.O. San Gerardo - Fondazione MBBM, Monza, Italy, ⁶Dipartimento di Oncologia Pediatrica A.O. Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy, ⁷Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy, ⁸Servizio di Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria II Ateneo di Napoli, Napoli, Italy, ⁹S.C. Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy, ¹⁰Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, ¹¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, "Lalla Seragnoli" Clinica Pediatrica Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italy, ¹²Oncologia Clinica Pediatrica e Trapianto Midollo Osseo, Azienda Ospedaliera - Università, Pisa, Italy, ¹³Oncologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Catania, Italy, ¹⁴Sezione Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy, ¹⁵U.O. Emato-Oncologia Pediatrica, Università degli Studi di Trieste Osp.le Infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italy, ¹⁶U.O. Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Civile Spirito

Santo, Pescara, Italy, ¹⁷Dipartimento Biomedicina Età Evolutiva, U.O. Pediatrica I Policlinico, Bari, Italy, ¹⁸Oncoematologia Pediatrica e Patologia della coagulazione, Ospedale Regionale per le Microcitemie, Cagliari, Italy, ¹⁹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, A.O.U Meyer, Firenze, Italy, ²⁰S.S. Radioterapia Pediatrica e Area Giovani, IRCCS, Centro di Riferimento Oncologico Aviano, Pordenone, Italy, ²¹Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ospedale Sant'Anna, Ferrara, Italy.

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: in letteratura è riportata nei bambini più piccoli affetti da LH una prognosi migliore. Si è cercato di identificare con metodica statistica un cut-off di età capace di identificare i pazienti con migliore outcome.

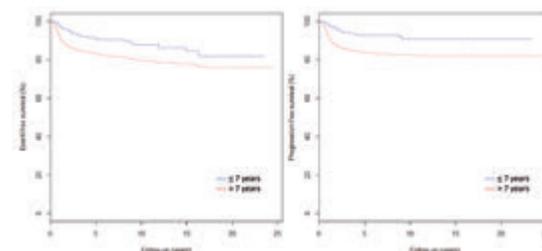


Figura 1. Curve di Kaplan-Meier per EFS and PFS nei 2 gruppi di età di pazienti con HL.

METODI: Nel periodo 1/01/1998-1/04/2016 abbiamo valutato 1584 pazienti arruolati nei protocolli MH89, MH96 e LH2004. Il cut-off è stato ricercato utilizzando la ROC curve e lo Youden index. Di ogni paziente sono stati valutati: età, sesso, stadio, sintomi A vs B, gruppo terapeutico (GT), data ricaduta/progressione, data seconda neoplasia, data ultimo follow-up (FUP) e stato al FUP. RISULTATI: Mentre l'analisi della curva ROC individua nell'età un debole fattore prognostico (AUC=0.532), l'indice di Youden identifica un cut-off significativo nel range 7-11 anni: l'età ≤ 7 aa è stata quella prescelta in quanto associata alla sensibilità più elevata. Il gruppo ≤ 7 aa presenta rispetto al gruppo >7 aa superiori EFS ($p=0.0267$), PFS ($p=0.0056$) e OS ($p=0.0378$). Nel gruppo ≤ 7 aa sono poi significativamente più frequenti: sesso maschile, stadio I, sintomi A e GT1. L'analisi multivariata mostra infine come l'età ≤ 7 aa non sia un fattore prognostico indipendente: infatti solo GT (1-2 vs 3) e sintomi A vs B sono significativi in modo indipendente per quanto concerne migliore EFS ($p=0.003$ per GT e $p=0.0008$ per sintomi A vs B) e PFS ($p=0.0012$ per GT e $p=0.0002$ per sintomi A vs B).

CONCLUSIONI: Nei pazienti con LH di età ≤ 7 aa la prognosi è migliore ma l'età non è un fattore prognostico indipendente.

PO89

TERAPIA DI SALVATAGGIO CON BLINATUMOMAB IN UNA RECIDIVA MOLECOLARE DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA INFANT, T(4;11) POSITIVA

F. Petruzzello¹, G. Giagnuolo¹, G. Beneduce²,

G. Cazzaniga³, G. Muccioli-Casadei⁴, P. Stellato¹, B. Donnarumma¹, G. Maisto¹, N. Marra¹, G. Sepe¹, R. Ferrara¹, E. De-Angioletti¹, G. Menna¹, R. Parasole¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausilipon, ²Istituto di Ricerca SDN- Gruppo Synlab, ³Centro di Ricerca Tettamanti, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano Bicocca, Fondazione MBBM, ⁴Dipartimento di Clinica Medica e Chirurgia - Università di Napoli "Federico II" - CEINGE-Biotecnologie Avanzate

La strategia terapeutica nella recidiva molecolare di Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) dell'infant, t(4; 11) positiva, è l'osservazione fino a recidiva conclamata. L'efficacia dell'immunoterapia con Blinatumomab nel trattamento della malattia residua minima (MRM) è stata validata nell'adulto. Descriviamo il caso di un bambino di 2 anni e che ha presentato recidiva molecolare di LLA infant, t(4; 11), durante il Mantenimento del protocollo AIEOP-INTERFANT 2006. La ripositivizzazione della MRM è generalmente patognomonica di imminente recidiva ematologica, a prognosi estremamente sfavorevole. Il Blinatumomab potrebbe rappresentare un'opzione di trattamento per evitare la recidiva ematologica e consentire maggiori chance di successo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) allogenico. Dopo consenso informato, a Dicembre 2017, il bambino ha iniziato il Blinatumomab, in monoterapia, alla dose di 5 mcg/mq/die per i primi 7 giorni del ciclo 1, seguiti da 15 mcg/mq/die per un totale 2 cicli di 28 giorni ciascuno. Per evitare una ricaduta al SNC è stata eseguita una lombare medicata per ciclo e per prevenire la tossicità neurologica iatrogena è stata effettuata profilassi con Levetiracetam. Il Blinatumomab è risultato rapidamente efficace (negativizzazione della MRM e della traslocazione già al giorno +15) e ben tollerato (febbre durante il primo giorno). Con soli 2 cicli di Blinatumomab e dopo 3 mesi dalla recidiva, il bambino è stato avviato alla procedura trapiantologica in remissione molecolare completa. Il Blinatumomab nella ricaduta molecolare da LLA infant offre una valida, efficace e ben tollerata alternativa terapeutica, risultando un eccellente ponte al TCSE.

P090

USO DI DASATINIB IN UN ADOLESCENTE IN RECIDIVA MOLECOLARE DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PHILADELPHIA POSITIVA

F. Petruzzello¹, G. Beneduce², G. Menna¹, G. Cazzaniga³, G. Muccioli-Casadei⁴, G. Giagnuolo¹, S. Buffardi¹, B. Donnarumma¹, P. Stellato¹, G. Maisto¹, E. Ruoppolo¹, R. Parasole¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausilipon, Napoli, Italia, ²Istituto di Ricerca SDN- Gruppo Synlab, ³Centro di Ricerca Tettamanti, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Monza, Italia, ⁴Dipartimento di Clinica Medica e Chirurgia - Università di Napoli "Federico II", CEINGE-Biotecnologie Avanzate Napoli-Italia

Attualmente, non esiste un trattamento validato in caso di

recidiva molecolare di Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) Philadelphia positiva (Ph+) pediatrica e si consiglia l'osservazione fino a recidiva ematologica conclamata. Il Dasatinib, un inibitore delle tirosin-chinasi di seconda generazione, è efficace e sicuro in bambini, adulti e anziani affetti da LLA Ph+. Descriviamo il caso di un ragazzo di 18 anni e 1/2 in recidiva molecolare di LLA Ph+, due mesi dopo la sospensione di imatinib e chemioterapia (protocollo EsPhALL). Per la ripositivizzazione della malattia residua minima (MRM), della citogenetica e il rapido incremento del numero di copie del bcr/abl (1227), previo consenso informato, veniva iniziata terapia con dasatinib (60 mg/mq/die) associata, per i primi 21 giorni, a prednisone (20 mg/mq/die). Dopo due mesi di terapia, il dasatinib, in monoterapia, ha determinato una remissione citogenetica, negatività della MRM e riduzione di 3 logaritmi del trascritto BCR/ABL. Attualmente, ad un anno dall'inizio del dasatinib, il ragazzo presenta remissione ematologica, citogenetica e molecolare, senza effetti collaterali, e ottima qualità di vita. Il dasatinib nelle recidive molecolari di LLA Ph+ pediatrica rappresenta un'alternativa efficace e ben tollerata e al momento ha consentito di evitare una recidiva ematologica conclamata. Resta da definire per quanto tempo continuare il trattamento, dopo aver ottenuto la remissione molecolare, e se questa terapia è sufficiente a prevenire la recidiva ematologica in maniera definitiva.

P091

L'ESPRESSIONE DI CBFA2T3-GLIS2 ALTERA IL PROCESSO DI DIFFERENZIAZIONE EMATOPOIETICA NEL MODELLO DI INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS (IPSC) DI LEUCEMIA ACUTA MEGACARIOBLASTICA PEDIATRICA

S.N. Bertuccio¹, M. Cambot^{2,3}, C.K. Lopez^{2,4}, L. Lordier⁵, A. Donada², Z. Aid², A. Astolfi¹, S. Serravalle¹, F. Locatelli^{6,7}, W. Vainchenker^{2,5}, H. Raslova², A. Prete¹, R. Masetti^{1,#}, A. Pession^{1,#}, T. Mercher^{2,4,8,9,#}, #Co-senior authors

¹Laboratorio di Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", UO Pediatria Pession, Policlinico S. Orsola, Malpighi, Bologna, ²INSERM U1170, Gustave Roussy, Villejuif, France, ³Institut National de Transfusion Sanguine INTS, Paris, France, ⁴Université Paris Diderot, Paris, France, ⁵IPSC platform, Gustave Roussy, Villejuif, France, ⁶Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italia, ⁷Università di Pavia, Pavia, Italia, ⁸Université Paris-Sud, Orsay, France, ⁹Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer

INTRODUZIONE: CBFA2T3-GLIS2 è un gene di fusione presente nel 15-25% delle AMKL. L'obiettivo di questo studio è stato quello di caratterizzare l'effetto di CBFA2T3-GLIS2 nel processo di differenziazione ematopoietica in un modello di iPSC e studiare l'effetto del GANT61, inibitore specifico di HH, in questo modello cellulare.

METODI E RISULTATI: Le iPSC derivate da donatore sano sono state ingegnerizzate per esprimere CBFA2T3-

GLIS2 sotto il controllo del promotore CD43, sfruttando il locus AAVS1 (Figura 1A). Tre colonie indipendenti di iPSC con corretta integrazione del trascritto sono state indotte a differenziare in progenitori ematopoietici e megacariociti, in cui è stata confermata l'espressione di CBFA2T3-GLIS2 e di alcuni suoi target specifici. L'analisi immunofenotipica del processo di differenziazione ematopoietica ha dimostrato che la presenza della fusione induce un aumento del numero di cellule CD43+, composte da una sottopopolazione anomala di megacariociti caratterizzata da bassi livelli di espressione dei marcatori CD41, CD42 e CD61, mai riscontrata nelle cellule di controllo (Figura 1B). Ulteriori studi hanno dimostrato che CBFA2T3-GLIS2 è sufficiente per incrementare la proliferazione cellulare (Figura 1C) e bloccare la differenziazione in megacariociti. Il trattamento dei progenitori ematopoietici derivati dalla differenziazione delle iPSC con GANT61 ha dimostrato che il farmaco già a basse concentrazioni inibisce in modo specifico l'attività proliferativa aberrante indotta da CBFA2T3-GLIS2 (Figura 1D).

CONCLUSIONI: L'espressione di CBFA2T3-GLIS2 nelle iPSC riproduce le caratteristiche cellulari e molecolari delle AMKL incrementando l'espressione di geni target, inducendo la differenziazione anomala dei megacariociti e attivando la proliferazione cellulare.

PROSPETTIVE FUTURE: Questo modello sarà utile per approfondire gli effetti biologici del GANT61 che ad oggi sono molto promettenti.

ACKNOWLEDGEMENTS: AIRC (MFAG2016, Id.19117, a Riccardo Masetti).

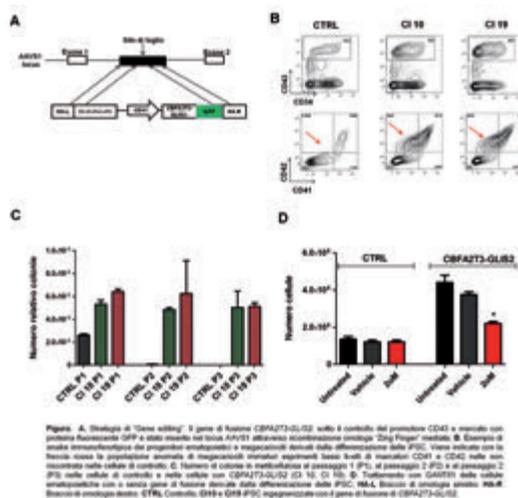


Figura 1.

P092

INFEZIONE DA HHV-6 QUALE PRINCIPALE COMPLICANZA IN BAMBINI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE APOLOIDENTICO RICCO IN CELLULE T

K. Perruccio, L. Sisinni, A. Perez-Martinez, I. Capolsini,

M.S. Massei, M. Caniglia, K.N. Ward, S. Cesaro

SC di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Perugia, Ematologia Pediatrica, Ospedale Santa Creu, Sant Pau, Barcelona, Spagna, Ematologia Pediatrica, Ospedale La Paz, Madrid, Spagna, Division of Infection and Immunity, University College Medical School, London, UK, Oncoematologia Pediatrica, Università di Verona

INTRODUZIONE: L'Herpes virus 6 umano (HHV-6), della famiglia dei Roseolovirus, rimane latente nelle cellule dell'ospite, in particolare nei linfociti T. In questo studio abbiamo valutato l'incidenza di infezione e di malattia da HHV-6 in 2 coorti di pazienti sottoposti a trapianto manipolato di CSE aploidentiche.

PAZIENTI E METODI: Lo studio ha compreso 38 pazienti pediatriche (età mediana 10 anni) affetti da leucemia acuta, che hanno ricevuto trapianto aploidentico con Treg/Tcons (n=13) o CD45RA-T-depletato (n=25). La malattia da HHV-6 è stata definita secondo le linee guida ECIL 7. Le cellule CD4+ dei donatori sono state coltivate *in vitro* con Ganciclovir o cellule NK per valutare la variazione della carica virale.

RISULTATI: Tutti i pazienti hanno riattivato il virus ad una mediana di 11 giorni. Nove pazienti (24%) hanno sviluppato encefalite e 6 pazienti altra malattia d'organo: epatite, polmonite, gastrite o enterite. Tutti i pazienti hanno risposto al trattamento antivirale. L'HHV-6 è stato trovato solo nella frazione CD4+ delle CSE dei donatori; il trattamento *in vitro* di queste cellule con Ganciclovir ha ridotto la carica virale, mentre la coltivazione con cellule NK ha determinato la negativizzazione del virus già ad un rapporto 1:2.

CONCLUSIONI: In queste tipo di TCSE aploidentico manipolato, l'HHV-6 ha rappresentato la principale causa infettiva virale. Riteniamo che il rapporto/CD4+/NK del graft possa influenzare la comparsa di HHV-6. L'infezione si è associata elevata morbilità ma non a GvHD acuta, graft-failure o decesso. Il monitoraggio della HHV-6-dnaemia permette la precoce identificazione dell'infezione e la rapida introduzione di una terapia pre-sintomatica.

P093

L'INIBIZIONE DI LCK COME STRATEGIA PER SUPERARE LA RESISTENZA AI GLUCOCORTICOIDI NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON T-ALL

V. Serafin¹, G. Capuzzo¹, G. Milani¹, S.A. Minuzzo², M. Pinazza³, R. Bortolozzi¹, S. Bresolin¹, E. Porcù¹, C. Frasson¹, S. Indraccolo³, G. Basso¹, B. Accordi¹

¹Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova e Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, ²Unità di Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova, ³Unità di Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Istituto Oncologico Veneto

I pazienti pediatrici con T-ALL spesso presentano resi-

stenza ai glucocorticoidi (GC) e vengono classificati Prednisione Poor Responders (PPR). Poiché questi pazienti tendono ad avere una prognosi peggiore rispetto agli altri High-Risk T-ALL e i GC vengono somministrati per tutta la durata della terapia, la resistenza a questi farmaci costituisce un importante problema da affrontare per migliorare la prognosi di questi pazienti. I meccanismi alla base della resistenza ai GC non sono ben definiti, quindi il nostro studio ha avuto lo SCOPO: di identificare vie di trasduzione del segnale deregolate che potessero spiegare la resistenza e costituire nuovi bersagli terapeutici. Mediante Reverse Phase Protein Arrays abbiamo identificato la protein-chinasi LCK iperattivata nei pazienti PPR. LCK fa parte della famiglia SRC e si trova complessata con il recettore dei glucocorticoidi a valle del TCR. Abbiamo verificato che inibitori di LCK come Dasatinib, Bosutinib, Nintedanib e WH-4-023 sono in grado di indurre la morte in linee cellulari e colture primarie di T-ALL resistenti ai GC. In particolare, il trattamento combinato con gli inibitori e il Desametasone si è rivelato capace di sensibilizzare ai GC le cellule resistenti. Il trattamento Desametasone+Dasatinib è stato anche in grado di ridurre la crescita dei blasti leucemici in un modello murino trapiantato con cellule di pazienti PPR. Inoltre, abbiamo osservato che l'iperfosforilazione di LCK in questi pazienti attiva la via Calcineurina/NFAT portando all'iperespressione della IL-4. I nostri risultati propongono un approccio combinato Desametasone+Dasatinib che potrebbe essere applicato per superare la resistenza ai GC nei pazienti con T-ALL.

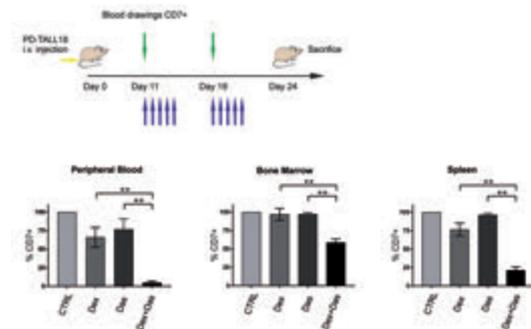


Figura 1.

P094

INCIDENZA DELLE INFEZIONI FUNGINE E SOPRAVVIVENZA NEI PAZIENTI AIEOP TRATTATI PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009

S. Cesaro, E. Barisono, A. Colombini, M.C. Putti, L. Vinti, R. Parasole, M. La-Spina, P. Muggeo, T. Mina, R. Mura, V. Kiren, A. Barone, D. Silvestri, V. Conter per il GdL Infezioni e il GdL LLA

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Ospedale Regina Margherita Torino, Clinica Pediatrica/Fondazione MBBM Monza, Clinica Oncoematologia Pediatrica Università Padova, Ospedale Bambin Gesù Roma, AORN Santo Bono-

Pausilipon Napoli, AOUC Policlinico Bari, IRCSS San Matteo, AOB Cagliari, IRCSS Materno-Infantile Burlo Garofalo, AOU Parma, Clinica Pediatrica/Fondazione MBBM Monza

Le infezioni fungine (IF) rappresentano un'importante complicanza nei pazienti sottoposti a chemioterapia intensiva. In questo studio è stata valutata l'incidenza e l'impatto delle IF nei pazienti reclutati nel protocollo AIEOP-BFM-ALL-2009. 127 su 2055 hanno presentato una IF (incidenza 6.4%(0.5)) di cui 46 (36%) documentate, 22 (17%) probabili e 59 (47%) possibili; 37 in fase IA, 38 in IB, 18 nei blocchi, 1 in HD-MTX e 33 nelle reinduzioni. L'incidenza è risultata maggiore nelle femmine (7.5%(0.9) vs 5.5%(0.7)), negli adolescenti (11.9%(1.5) vs 4.6%(0.5)) e nei pazienti ad alto rischio (HR) (12.2%(1.5) vs 4.4%(0.5)). Le IF documentate/probabili sono risultate da *Aspergillus* spp. in 39 (58%), *Candida* spp. in 22 (32%) e altre eziologie in 7 (10%) pazienti. Nei 425 pazienti con informazione disponibile, una profilassi antifungina (fluconazolo nel 95% in IA e nel 88% in IB) è stata usata in durante IA (59%) e 367 pazienti durante IB (54%) con una incidenza di IF rispetto ai pazienti non in profilassi del 2,1%(0.7) vs 2.0%(0.5) (IA) e 2.0%(0.7) vs 1.6%(0.4) (IB). Nei pazienti con IF, la durata mediana è stata di 61 giorni (IA) vs 39 e 63 (IB) vs 54. La mortalità a 12 settimane dall'IF è stata del 6% (8/127) e del 0.4% su tutti i pazienti dello studio (8/2055). La probabilità di EFS e OS a 5 anni è risultata 65.1%(5.8) e 80.2%(4.6). Le IF sono più frequenti nei pazienti adolescenti o trattati come HR e nelle fasi di terapia più intensa. La mortalità da IF è risultata bassa.

P095

UN CASO DI LEUCEMIA ACUTA PROMIELOCITICA PEDIATRICA CON ASSENZA DEL TRASCritto PML-RARALFA RESPONSIVA AL TRATTAMENTO ATRA-ATO

M. Carella¹, D. Leardini², S. Serravalle², N. Bertuccio², V. Indio³, A. Astolfi³, E. Legnani², R. Masetti², A. Prete², A. Pession²

¹Istituto di Ematologia "Seragnoli", Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna, Bologna, ²Oncologia e Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna, Bologna, ³Centro Interdipartimentale di Ricerca sul Cancro "Giorgio Prodi", Università di Bologna, Bologna

INTRODUZIONE: Riportiamo un caso di Leucemia Acuta Promielocitica (APL) pediatrica con assenza del trascritto PML-RARalfa (e di altre varianti note associate ad APL) responsiva al trattamento con arsenico triossido (ATO) e acido all-trans retinoico (ATRA).

CASE REPORT: La paziente è giunta per ematomi, iperleucocitosi e grave piastrinopenia con alterazione dei fattori della coagulazione. L'esame morfologico e immunofenotipico su aspirato midollare mostravano la presenza di blasti caratteristici per APL in assenza in FISH e PCR della t(15;17) e di PML-RARalfa rispettivamente, per cui la paziente ha intrapreso trattamento con ATRA in associazione al Protocollo AIEOP-LAM-2002/01. A 8 mesi

dallo stop terapia la paziente ripresentava manifestazioni emorragiche e alterazioni laboratoristiche compatibili con CID. L'aspirato midollare documentava la recidiva della malattia di base confermando l'assenza di t(15;17). Il sequenziamento del trascrittoma documentava l'amplificazione della porzione dell'introne-2 di RARalfa nella regione del breakpoint con PML. È stata dunque intrapresa l'associazione ATRA-ATO con remissione completa a 3 settimane dall'inizio della terapia. A 5 mesi dalla recidiva la piccola è stata sottoposta a trapianto allogenico da germano HLA-identico. A 6 mesi da trapianto la paziente è viva in remissione completa.

CONCLUSIONI: Nei rari casi riportati di APL FISH negativi con inserzione criptica di RARalfa su PML viene indicato il trattamento con ATRA-ATO nonostante la negatività del trascritto qualora vi sia il sospetto clinico e morfologico di APL. In questo caso ATRA-ATO è stato intrapreso sulla base del sospetto clinico e morfologico e la risposta a questo potrebbe essere imputabile alla amplificazione intronica di RARalfa.

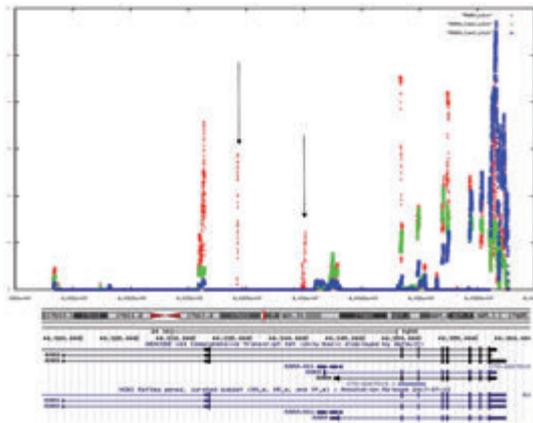


Figura 1.

P096

ANALISI MONOCENTRICA DEI FATTORI PREDITTIVI DI MORTE PER EVENTI TROMBOEMBOLICI PRECOCI NELLA LEUCEMIA PROMIELOCITICA ACUTA

E. Argento, I. Mongiovi, L. Lagalla, C. Lo-Verso, C. Mosa, G. Puccio, D. Russo, O. Ziino

Università di Studi di Palermo, UO di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico e Di Cristina Palermo

La leucemia promielocitica acuta nel bambino ha frequentemente una prognosi favorevole. I gravi eventi trombo-emorragici, tuttavia, sono causa di morte precoce in quasi il 10% dei casi. Oltre all'iperleucocitosi all'esordio, non sono ancora ben noti altri elementi che possano avere un ruolo prognostico e come fattore predittivo di tali eventi. La rarità della patologia in età pediatrica rende difficoltoso condurre studi numericamente adeguati con una buona omogeneità dei dati raccolti. Questo studio retrospettivo ha analizzato le caratteristiche biologiche, antropometriche, i parametri emocromocitometrici ed emocoagulativi, ed i dati anamnestici all'esordio su una

casistica di 13 pazienti pediatrici seguiti presso un unico centro, al fine di valutare un loro possibile valore predittivo per la morte precoce trombo-emorragica. Dei pazienti studiati, 3 sono andati incontro ad exitus per gravi eventi trombo-emorragici verificatisi entro 30 giorni dall'esordio, con una mortalità del 23,1%. L'analisi bivariata per mezzo di un Cox model di tutte le variabili raccolte ha mostrato una correlazione significativa dei GB all'esordio ($p=0,014$), della LDH ($p=0,034$), dell'età all'esordio ($p=0,048$), del D-dimero ($p=0,034$). È stato valutato il tempo intercorso tra l'esordio dei primi sintomi e la diagnosi. Il ridotto numero di pazienti non ha consentito di estrapolare risultati con una significatività statistica, ciononostante è stato rilevato come i pazienti deceduti avessero presentato per diversi giorni sintomi aspecifici non correttamente valutati. Data l'esiguità del campione, non è stato possibile effettuare un'analisi multivariata. Studi su casistiche più estese potrebbero confermare il valore del D-dimero e della tempestività della diagnosi come fattore predittivo per morti precoci trombo-emorragiche.

P097

GENERAZIONE DI BANCHE ALLOGENICHE DI CELLULE NK GENETICAMENTE MODIFICATE CON UN RECETTORE CHIMERICO ANTIGENICO (CAR) SPECIFICO PER L'ANTIGENE CD19

S. Caruso¹, S. Carlomagno², I. Boffa¹, D. Orlando¹, M. Guercio¹, M. Sinibaldi¹, B. De-Angelis¹, L. Moretta³, A. Moretta², S. Sivori², C. Quintarelli^{1,4}, F. Locatelli^{1,5}

¹Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genetica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia, ³A.R. Immunologia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ⁴Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia, ⁵Dipartimento Di Scienze Pediatriche, Università di Pavia, Pavia, Italia

Nonostante i numerosi successi ottenuti nella terapia con cellule CAR-T per il trattamento di neoplasie solide ed ematologiche, esistono ancora diverse limitazioni, inclusa la difficoltà nella rapida generazione delle cellule CAR T in pazienti con malattia a rapido avanzamento. Per questo motivo, ci siamo proposti di sviluppare un'immunoterapia cellulare adottiva basata sull'utilizzo di banche cellulari NK allogeniche geneticamente modificate con vettori CAR. Inizialmente, abbiamo ottimizzato le condizioni di selezione/espansione/attivazione delle cellule NK derivate da sangue periferico di donatori sani rendendo queste fasi indipendenti dall'utilizzo di feeder cellulari. Le cellule NK espanse (in media 345 volte in 15 giorni di coltura) sono state geneticamente modificate con un vettore retrovirale CAR.CD19 di seconda generazione (in media i livelli di trasduzione sono stati $65\pm 13\%$). L'espressione della molecola CAR è risultata stabile durante il periodo di coltura per almeno 90 giorni. Le NK-CAR.CD19 hanno mostrato una significativa

attività degranulante e citotossica verso target leucemici CD19+. Inoltre, l'attività citotossica delle cellule NK-CAR è stata testata su blasti leucemici CD19+ isolati da pazienti affetti da LLA dimostrando che le NK-CAR sono capaci di riconoscere ed eliminare i blasti leucemici superando l'inibizione di ligandi KIR inibitori. Studi *in vivo* in un modello murino xeno, hanno corroborato tali dati *in vitro*, dimostrando l'eradicazione della leucemia nella coorte di topi trattati con NK-CAR.CD19. Questo studio sottolinea come il ruolo innato antitumorale delle cellule NK può essere ulteriormente potenziato con la modifica genetica attraverso vettori CAR, consentendo la produzione di una banca standardizzata per un uso clinico immediato.

P098

SECURACATH VS STATLOCK PER LA SICUREZZA DEI PICC IN AMBITO PEDIATRICO

I. Patanella, A. Papa

Università degli studi di Brescia

Il bambino oncologico è un paziente a rischio dal punto di vista fisico e psicologico, non solo per l'insorgenza della malattia; è infatti sottoposto a trattamenti, tra i quali l'inserimento e la gestione del Catetere venoso centrale, che lo espone ad una serie di attività cliniche nonché emozioni e stati d'animo, che cambiano la sua realtà precedente. Lo studio analizza l'impatto che due diversi sistemi di fissaggio del PICC hanno sull'insorgenza di complicanze come dislocazione, infezione e irritazioni cutanee inoltre parallelamente tiene conto del dolore, delle paure e delle preferenze manifestate dai piccoli pazienti seguiti presso l'U.O. di Oncoematologia pediatrica degli Spedali Civili di Brescia. Per effettuare lo studio quantitativo sono stati analizzati in modo retrospettivo la documentazione clinica di 15 bambini con Securacath e 13 con Statlock mentre per permettere l'analisi qualitativa è stato somministrato un questionario ad-hoc a 11 bambini con Securacath e 9 con Statlock. Indirizzare correttamente l'infermiere verso la scelta di un metodo di fissaggio per ridurre l'insorgenza di complicanze cliniche e assecondare le esigenze del bambino può avere importanti ricadute. I risultati dello studio, seppur limitati dal campione preso in esame, dimostrano che non vi è differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'ambito clinico ma che il Securacath è più tollerato con inferiori punteggi di dolore relativo. L'INTRODUZIONE: di nuovi presidi come i suturless device impone al professionista di analizzarne sempre l'impatto sia in termini clinici ma anche e soprattutto in riferimento alla qualità di vita del bambino oncoematologico.

P099

APPLICAZIONE DELL'INTERNATIONAL PEDIATRIC NON HODGKIN LYMPHOMA STAGING SYSTEM (IPNHLSS) AI PAZIENTI PEDIATRICI CON NUOVA DIAGNOSI DI LINFOMA NON HODGKIN (LNH) B ARRUOLATI NEL PROTOCOLLO AIEOP LNH-97

D. Onofrillo, S. Pascale, E. Carraro, D. Massano,

L. Mussolin, R. Mura, L. Vinti, S. Buffardi, P. Farruggia, S. Cesaro, M. Zecca, P. Bertolini, M. Piglione, A. Tondo, N. Santoro, A. Garaventa, L. Lo-Nigro, M. Pillon

Oncoematologia Pediatrica di Pescara, Padova, Cagliari, Roma BG, Napoli, Palermo, Verona, Pavia, Parma, Torino, Firenze, Bari, Genova, Catania

INTRODUZIONE: L'IPNHLSS è un nuovo sistema di stadiazione dei LNH dell'età pediatrica che permette un'accurata valutazione delle sedi coinvolte alla diagnosi, utilizzando metodiche innovative per definire il coinvolgimento del sistema nervoso centrale e del midollo osseo, e per determinare la malattia minima disseminata. OBIETTIVI: Valutare la concordanza di stadiazione e attribuzione del gruppo terapeutico tra il sistema di stadiazione St. Jude (metodo standard) e l'IPNHLSS su una coorte di pazienti affetti da LNH-B.

MATERIALI E METODI: Studio cross-section, multicentrico sui pazienti arruolati nel protocollo AIEOP-LNH-97. Ad ogni singolo paziente è stata attribuita la stadiazione ed il gruppo terapeutico secondo la stadiazione St. Jude e l'IPNHLSS.

RISULTATI: Sono stati inclusi nell'analisi 442 pazienti. Applicando la stadiazione IPNHLSS si registra un incremento dei pazienti con malattia allo stadio I (10% vs 8%) e III (57% vs 50%) e una riduzione degli stadi II (25% vs 30%) e IV (8% vs 12%). Stratificando i pazienti per gruppi terapeutici, con l'IPNHLSS si registra un incremento dei pazienti nel gruppo R1 (20% vs 6%), una riduzione nel gruppo R2 (30% vs 39%) ed R3 (17% vs 22%) e una stabilità nel gruppo R4 (33% vs 33%).

CONCLUSIONI: Il confronto tra i due sistemi di stadiazione ha evidenziato una buona concordanza nella stratificazione in stadi, e una diversa allocazione dei gruppi terapeutici con un incremento di pazienti nel gruppo a basso rischio a scapito di quelli intermedi. Il significato prognostico di questa nuova stadiazione sarà da studiare in maniera prospettica con nuovi studi.

P100

STUDIO MORFOLOGICO IN TIME-LAPS IMAGING E MOLECOLARE DELLA CURCUMINA SUL METABOLISMO DEI ROS NELLE LEUCEMIE LINFOBLASTICHE ACUTE DELL'ETÀ PEDIATRICA

A. Iannotta¹, V. D'Angelo¹, A. Pica², R. Manca², L. Di-Massa¹, V. Tirino³, M. Di-Martino¹, E. Pota¹, D. Di-Pinto¹, S. Perrotta¹, F. Rossi¹, P. Indolfi¹, F. Casale¹

¹UOSD Emato-Oncologia Dipartimento di Pediatria Università della Campania "Luigi Vanvitelli", ²Dipartimento di Biologia, Università Federico II, Napoli, ³UOC Diagnostica citometrica- Dipartimento di Medicina Sperimentale Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

INTRODUZIONE: Le proprietà anti-leucemiche di vari farmaci chemioterapici utilizzati per trattare la leucemia, sono state attribuite alla generazione di ROS nelle cellule leucemiche. Sebbene il controllo selettivo dei livelli di ROS intracellulari sia attualmente una delle terapie più promettenti per la soppressione dei tumori, questo obiet-

tivo non è ancora stato raggiunto con successo. Tuttavia, la Curcumina e i suoi analoghi sono potenziali candidati per questo scopo.

METODI: La linea cellulare Jurkat è stata utilizzata come modello per analizzare gli effetti della Curcumina in combinazione con diversi agenti chemioterapici (Daunoblastina, L-Asparaginasi, Metotrexate, Vincristina e Desametazone). Abbiamo studiato la proliferazione, l'apoptosi, il ciclo cellulare, la produzione cellulare di ROS prima e dopo trattamento con inibitore dei ROS (NAC) ed effettuato l'analisi al microscopio confocale con registrazione in tempo reale con Time laps Imaging (Juli-Stage).

RISULTATI: Lo studio ha mostrato un significativo shift dell'apoptosi da precoce in tardiva con la curcumina in combinato con Daunoblastina, L-ASPA, Vincristina e Desametazone già a 24h utilizzando le più basse concentrazioni di chemioterapico possibile, rispetto all'utilizzo dei soli chemioterapici: incremento apoptotico medio del 49% + 6.3 (p<0.05). Tale risultato è stato confermato dall'imaging digitale in tempo reale evidenziando che la curcumina viene internalizzata nelle cellule, determina la frammentazione citoplasmatica e in parte nucleare soprattutto in combinato con la Vincristina. Inoltre è selettiva nell'indurre l'apoptosi nelle cellule leucemiche mediante la produzione di ROS, potenziando l'effetto dei chemioterapici. Questa attività e selettività può essere attribuita agli stati redox differenziali che possono esistere tra cellule cancerose e cellule non cancerose.

P101

ANALISI DELLA MUTAZIONE BRAFV600E SU DNA LIBERO CIRCOLANTE COME BIOMARCATORE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS (ICL) IN TERAPIA CON INIBITORI DI BRAF

I. Trambusti¹, M.L. Coniglio¹, D. Balasco¹, M. Cellini², R. Pericoli³, C. Favre¹, E. Sieni¹

SCOPO: dello studio è quello di identificare la mutazione BRAFV600E con metodica droplet digital PCR su DNA circolante [cfBRAF(V600E)] in pazienti pediatrici con ICL BRAFV600E+ in terapia con inibitore di BRAF, Vemurafenib. Un totale di 5 pazienti con malattia multi-sistemica refrattaria ad almeno due trattamenti standard, di cui 2 (#1,#4) con organi a rischio (RO+), sono stati trattati con Vemurafenib alla dose mediana di 20 mg/kg/die per un periodo mediano di 12 mesi (range, 4-16 mesi). I pazienti #4 e #5 sono tuttora in terapia. All'esordio di malattia cfBRAF(V600E) è risultato 0% nel paziente #5 (RO-) e 4,9% nel paziente #4 (RO+), non valutato negli altri tre. Il paziente #4 al giorno +15 di terapia era in remissione parziale con riduzione di cfBRAF(V600E) a 1,2%; ai giorni +30 e +60 cfBRAF(V600E) era rispettivamente 2,6% e 12% con malattia stabile persistente. I pazienti #1, #2, #3 dopo un periodo mediano di terapia di 10 mesi (range, 8-10 mesi) presentavano remissione parziale di malattia con valori di cfBRAF(V600E) rispettivamente di 0,3%, 0,2%, 0,1%. Alla sospensione della terapia cfBRAF(V600E)

era 0% in tutti e tre i pazienti con remissione clinica completa di malattia. Al primo follow-up (2 mesi) fuori terapia i pazienti #1 e #3 presentavano cfBRAF(V600E) rispettivamente di 0% e 1,9% con residuo radiologico di malattia nel secondo. Questi dati, seppur preliminari, confermano l'utilità di cfBRAF(V600E) come biomarcatore per monitorare la risposta al trattamento e lo stato di malattia nella nostra coorte di pazienti con ICL in terapia con Vemurafenib.

P102

VALUTAZIONE TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA DEI PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA TRATTATI CON IRRADIAZIONE TOTALE CORPOREA ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

G. Terranova, A. Tripoli, F. Cuccia, A. Donofrio, R. Neglia, V. Valenti, G. Napoli, N. Luca, G. Evangelista
Università degli Studi di Palermo

OBIETTIVI: L'irradiazione totale corporea (TBI) rappresenta una componente importante nel condizionamento pre-trapianto di midollo osseo nei pazienti pediatrici affetti da Leucemia linfoblastica acuta (LLA). L'aumentata sopravvivenza globale pone maggiore attenzione alla valutazione degli effetti collaterali e della qualità di vita. In questo lavoro abbiamo analizzato le tossicità acute e tardive (scala CTC AE4.0) dei pazienti trattati con TBI mieloablativa.

METODI: Dal 2005 al 2017 sono state eseguite nel nostro centro 29 TBI in pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni affetti da LLA. La dose erogata a tutti i pazienti è stata di 12 Gy in doppia somministrazione giornaliera di 2 Gy.

RISULTATI: In fase acuta abbiamo riscontrato nel 58% dei pazienti episodi di nausea e vomito (G1), nel 29% cefalea (G2), nel 13% episodi di prurito generalizzato (G2). Ad oggi 15 dei 29 pazienti trapiantati risultano in remissione completa, 14 deceduti. Ad un follow-up mediano di 5 anni (range:1-12 anni) il 66% dei pazienti ha presentato cataratta bilaterale corretta chirurgicamente, il 40% disfunzioni endocrinologiche (riduzione del GH con conseguente ritardo nell'accrescimento corporeo, ipotiroidismo e ritardo dello sviluppo puberale), il 6% stenosi esofagea. I decessi documentati sono riferibili per il 33% a complicanze legate al trapianto, nel 58% a progressione di malattia, nel 3% per malattia veno-occlusiva; il 6% è deceduto prima del trapianto.

CONCLUSIONI: Nel campione esaminato sottoposto a TBI gli effetti collaterali tardivi endocrinologici e oculistici sono frequenti con un impatto moderato sulla qualità della vita.

P103

IL CONSENSO INFORMATO QUALE OPPORTUNITÀ DI "CONTRATTO ASSISTENZIALE" CON I GENITORI DEL BAMBINO/A DOLESCENTE NEOPLASICO

A. Pinto, R. Capasso, M. Palumbo, B. Palmentieri, A. Gelsomino, B. Donnarumma

AORN "Santobono-Pausilipon", Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psico-Oncologia

INTRODUZIONE: Come per altre professioni sanitarie anche per lo psicologo occorre che la presa in carico del paziente, specie se minore, avvenga a seguito del consenso di entrambi i genitori (art.31 CD). Se si considera, però, il particolare scenario nel quale lo psicologo si trova, caratterizzato dal:

- contesto di emergenza diagnostica;
 - emergere della domanda di assistenza medica;
 - assenza di DOMANDA d'intervento psicologico;
- si potrà comprendere quanto sia difficile intervenire con strumenti propri della disciplina psicologica, previa autorizzazione, in un momento così traumatico per la famiglia. Da qui l'attivazione da parte del Servizio di un percorso diagnostico-terapeutico che ha preso forma con la presentazione di un Consenso Informato, inteso come occasione di negoziazione tra offerta/domanda, tra bisogni inconsapevoli e bisogni di cui farsi carico.

METODI: Il percorso avviato dal Servizio, è stato concepito sin dalla fase di accoglienza come "spazio/grembo" nel quale favorire l'emergere della domanda di aiuto, quale passaggio indispensabile al definirsi consapevole di una relazione d'aiuto che vede incluso il ruolo genitoriale. L'elaborazione del "Consenso Informato" (sulla base degli art.24-31 CD) ha consentito da un lato di prospettare ai genitori il progetto di cura globale, dall'altro di condividere metodi/strumenti includenti almeno il caregiver, per una conoscenza dei principali "attori" utili al fronteggiamento della malattia.

CONCLUSIONI: Il momento di adesione al consenso psicologico ha favorito la tempestiva presa in carico e l'individuazione/differenziazione del maggior bisogno di aiuto individuale/familiare. Le principali resistenze incontrate nel post-consenso hanno riguardato i caregiver di adolescenti, divenuti poi occasione di elaborazione successiva, in fase di ripresa della relazione.

P104

NEUTROPENIA FEBBRILE, RESISTENZE MICROBICHE NEI CENTRI AIEOP DI PADOVA E GENOVA

F. Landi, A. Marzollo, A. Mariani, G. Biddeci, E. Varotto, G. Geranio, S. Spadini, S. Ferroni, G. Basso, C. Dufour, C. Micalizzi, E. Castagnola, M.C. Putti

Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Università di Padova

INTRODUZIONE: L'indicazione delle linee guida internazionali a trattare la neutropenia con monoterapia antibatterica deve essere adattata all'epidemiologia e alla suscettibilità microbica locale.

MATERIALI E METODI: Emocolture positive di pazienti febbrili arruolati nel protocollo AIEOP-LLA2009 del Centro di Padova (n°164) e Genova (n°63) dal 2011 al 2016. La terapia empirica si basa rispettivamente per Genova e Padova sull'associazione Piperacillina/tazobactam-Amikacina e Teicoplanina-Amikacina-Ceftazidime. Non prevista profilassi. La definizione di resistenza è stabilita mediante i criteri Eucast-2016.

RISULTATI: Nel Centro di Genova si riscontrano 23 emocolture positive (52,2% gram+, 47,8% gram-), a

Padova 55 (54,5% gram+, 45,5% gram-). Tre pazienti sono deceduti entro 15 giorni dall'isolamento microbico a Genova, nessuno a Padova. Per Genova e Padova gli S. coagulasi-negativi OXAR sono rispettivamente il 100% e il 60%; gli S. aureus il 14,3% vs il 33,3%. Nei due Centri nessun gram+ è vancomicina-resistente. A Genova è riportato un caso di Pseudomonas aeruginosa (PA) resistente a ciprofloxacina (25%), mentre a Padova nessun PA è resistente agli antibiotici testati. A Padova il 25% delle Enterobacteriaceae testate è resistente a chinolonici, 30% a piperacillina/tazobactam, 16,6% a ceftazidime, nessuno a meropenem e amikacina. A Genova nessun Enterobacteriaceae è resistente agli antibiotici testati. **CONCLUSIONI:** La prevalenza delle batteriemie è sovrapponibile nei due centri, tuttavia le resistenze microbiche riscontrate sono centro-specifiche. Con l'aumento delle resistenze la monoterapia antibiotica non è sempre appropriata per il trattamento della neutropenia febbrile: la sorveglianza microbiologica di ogni singolo Centro è elemento imprescindibile.

Tabella 1. Confronto tra gli isolamenti riscontrati nel Centro AIEOP di Padova e di Genova.

	S. coagulati-negativi			S. aureus			Enterobacteriaceae-Chinoloni			
	OXAS	OXAR	Totale	OXAS	OXAR	Totale	Sens.	Resist.	Totale	
Padova	6	9	15	2	1	3	9	3	12	
Genova	0	5	5	6	1	7	6	0	6	
Totale	6	14	20	8	2	10	15	3	18	
Totale presso Padova n° 18 isolamenti: 4 casi non isolati						Totale presso Padova n° 18 isolamenti: 4 casi non isolati				
	Enterobacteriaceae			Enterobacteriaceae-Poliresistenti			P. aeruginosa, Ciprofloxacina			
	Sens.	Resist.	Totale	Sens.	Resist.	Totale	Sens.	Resist.	Totale	
Padova	10	2	12	7	3	10	5	0	5	
Genova	7	0	7	7	0	7	3	1	4	
Totale	17	2	19	14	3	17	8	1	9	
Totale presso Padova n° 18 isolamenti: 4 casi non isolati			Totale presso Padova n° 18 isolamenti: 4 casi non isolati			Totale presso Padova n° 18 isolamenti: 2 casi non isolati				

P105

UN CASO INUSUALE DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

A. Guarina¹, C. Lo-Verso¹, L. Lagalla¹, L. D'Amelio², B. Buldini³, C. Mosa⁴, O. Ziino⁴, P. D'Angelo⁴

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo. ²Laboratorio Specialistico di Oncologia, Ematologia e Colture Cellulari per uso clinico - ARNAS Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo. ³Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova, ⁴UO Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo

INTRODUZIONE: In età pediatrica l'interessamento meningeo nella Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) si osserva nel 2,4% dei casi. Più raro rilevare masse linfomatose a livello del SNC. Presentiamo il caso di un ragazzo con LLA T ad immunofenotipo inusuale con severo coinvolgimento del SNC.

CASO CLINICO: Maschio, 15aa. Anamnesi familiare e personale negativa. Da un mese noduli al cuoio capelluto e paralisi del facciale. Esami ematochimici e TC encefalo nella norma. Prescritto steroide (1 mg/kg per 18 giorni); dopo due settimane dolore agli arti, febbre e disfagia. RM encefalo negativa. Ripete esami ematochimici: nella norma, eccetto LDH 1290 U/L. La TC collo-torace evi-

denza massa mediastinica. Trasferito presso il nostro Centro, esegue RM encefalo-rachide che mostra localizzazioni diffuse di malattia linfoproliferativa a livello del SNC, quota tissutale nei seni cavernosi con coinvolgimento dell'ipofisi ed estensione alla cisterna prefontana, nodularità multiple dei tessuti molli sottocutanei epicranici, diffusa disomogeneità della teca cranica (Figura 1A), ed osteomidollare (aree di alterato segnale ai metameri vertebrali). La citofluorimetria su sangue midollare mostra due popolazioni di linfoblasti T (85%) che differiscono per l'espressione di CD3 e del TCR di superficie (Figura 1B-C-D). Inizia chemioterapia dal giorno +8 secondo il protocollo AIEOP LLA 2017 HR SNC3.

CONCLUSIONI: Il caso clinico riveste particolare interesse per la presentazione atipica ma soprattutto per la doppia popolazione linfoblastica. La paralisi del facciale, rara modalità di esordio dei processi linfoproliferativi, è solitamente di competenza di altri specialisti e ciò potrebbe comportare, come nel nostro caso, un ritardo diagnostico ed una prescrizione inappropriata di terapia steroidea.

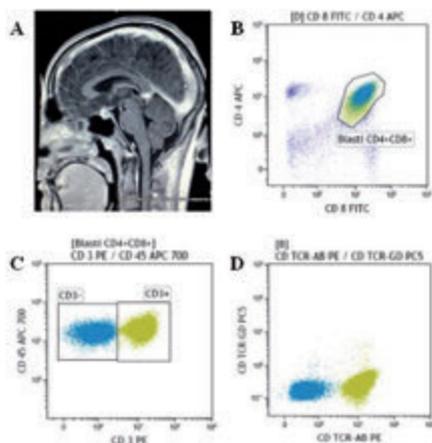


Fig. 1. A: RM encefalo, scansioni sagittale T1 con M&C; B-C-D: analisi citofluorimetria della doppia popolazione linfoblastica T del sangue midollare

Figura 1.

P106

STUDIO DI ATTIVINA A COME NUOVO MODULATORE NELLA NICCHIA LEUCEMICA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

G. Cricri, F. Portale, A. Fallati, S. Gaspari, C. Rizzari, F. Locatelli, A. Biondi, E. Dander, G. D'amico

Fondazione Tettamanti, Università degli studi di Milano-Bicocca, Dipartimento di Emato-Oncologia pediatrica, IRCCS Bambin Gesù

La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è il tumore più frequente in età pediatrica. Nonostante l'alto successo terapeutico raggiunto, permane una percentuale di pazienti non responsiva alle terapie convenzionali. Una visione più ampia della patogenesi leucemica, che tenga conto della nicchia midollare ematopoietica, può fornire preziose indicazioni per migliorarne la comprensione ed identificare nuovi target terapeutici. Nel presente studio

abbiamo identificato Attivina A, un membro della famiglia del TGF-, come nuovo fattore cruciale nella nicchia leucemica di LLA. Inizialmente abbiamo valutato i livelli di Attivina A nel plasma midollare sia di pazienti leucemici che di donatori sani. Interessante, Attivina A è risultata altamente espressa nel plasma di pazienti pediatrici all'esordio della malattia rispetto al plasma di donatori sani. Al fine di determinare se le cellule leucemiche possano essere responsive ad Attivina A, abbiamo valutato l'espressione in qRT-PCR dei recettori di Attivina A in 5 differenti linee cellulari leucemiche (697, NALM-6, RS4;11, SUPB15, REH). Abbiamo dimostrato che le cellule leucemiche esprimono sia i recettori di tipo I, ALK2 e ALK4, che i recettori di tipo II, ACVR2A e ACVR2B. Inoltre, abbiamo valutato se l'interazione tra Attivina e recettori di tipo I e II possa determinare l'attivazione del pathway canonico o SMAD-dipendente oppure l'attivazione del pathway non canonico o SMAD-indipendente. In particolare abbiamo dimostrato, tramite citofluorimetria, come il legame recettore/ligando induca l'attivazione delle vie di segnalazione canonica tramite fosforilazione di SMAD2/3 e non canonica di PI3K/AKT. Ulteriori studi saranno necessari per investigare il potenziale ruolo di Attivina A nella nicchia leucemica.

P107

OSTEONECROSI IN BAMBINI ED ADOLESCENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA): NECESSITÀ DI DIAGNOSI PRECOCE E NUOVE STRATEGIE DI TRATTAMENTO ESPERIENZA NEL CENTRO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI PADOVA

G. Biddeci¹, E. Varotto¹, G. Bosco², G. Garetto³, G. Geranio¹, S. Spadini¹, G. Basso¹, M.C. Putti¹

¹Oncoematologia pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino. Università degli Studi di Padova, ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova, ³Centro di Terapia Iperbarica, Padova

L'aumento della sopravvivenza nei pazienti affetti da LLA rende necessaria la gestione degli effetti collaterali a lungo termine. La osteonecrosi (ON) rappresenta una delle condizioni più disabilitanti, con dolore ed impotenza funzionale. La patogenesi è controversa, sicuramente lo steroide gioca un ruolo importante. I fattori di rischio riconosciuti sono rappresentati dall'età >10 anni e dalla dose di steroide. L'incidenza di ON è variabile a seconda delle casistiche dal 0.43% al 17.6%. Abbiamo analizzato 495 pazienti (pz) trattati per LLA presso il nostro Centro (2000-2017). Il 4.6% ha presentato ON: l'età >10 anni (87%) e la fascia di rischio alta (11.4% vs 2.6%) sono risultati fattori di rischio statisticamente significativi (Tabella 1). Tutti i pz erano sintomatici alla diagnosi (dolore e/o limitazione funzionale); le lesioni erano generalmente avanzate. Le articolazioni più colpite sono risultate quelle degli arti inferiori, spesso con lesioni multiple. Il trattamento è spesso controverso. Tutti i pz hanno eseguito scarico articolare e/o terapia conservativa; 8/23 sono stati sottoposti ad ossigenoterapia iperbarica (OTI):

4 pz presentavano lesioni severe (ARCO3-4), 4 invece un grado più iniziale (ARCO1-2). 3/4 dei pz con lesioni lievi hanno mostrato RMN di controllo stabili, i pz con lesioni più avanzate sono peggiorati e sono stati protesizzati. Al FUP (8-170 mesi) 16 pazienti sono risultati stabili: 6 asintomatici, 5 con dolore solo durante l'attività e 4 con limitazioni lievi. Il 30% ha necessitato di intervento chirurgico (6 protesi, 1 drilling articolare). La OTI sembra efficace nelle lesioni iniziali, suggerendo la esecuzione di RMN di screening per intervenire più precocemente, procrastinando la chirurgia.

Tabella 1.

	Fr con LLA	Fr con ON	Significatività statistica (metodo)
Pazienti tot (N.)	495	23	
Età (aa)			
Età <10 aa (N.)	377 (76.2%)	3/377 (0.8%)	Età >10 aa p < 0.001
Età >10 aa (N.)	118 (23.8%)	20/118 (16.9%)	OR >10 y: 13.25 (5.84-30.07)
Età mediana (aa)	5.2	13.9	[Analis multiv.]
Range	(1.1-10.9)	(5.2-19.1)	
Sexo			
F	224 (45.2%)	11/224 (4.9%)	p 0.8
M	271 (54.8%)	12/271 (4.4%)	[Chi-square]
Immunofenotipo			
B	431 (87%)	20/431 (4.6%)	
T	64 (13%)	3/64 (4.6%)	
Lesioni ossee alla dg	11 (2.2%)	0	
Gruppo di rischio			
HR	76 (15.3%)	9/76 (11.8%)	p 0.0013
Non-HR	419 (84.7%)	11/419 (2.6%)	[Chi-square]
TCSE in 1° RC	46 (9.3%)	3/46 (6.5%)	p 0.47
			[Chi-square]
Dosi di steroide (dosaggio medio mg/mq)			
FDN		HR 1697.3 NHR 1840.4 TCSE 3863.4	Dose di DXM HR > NHR p 0.0015 [Wilcoxon test]
DXM		HR 526.7 NHR 233.8 TCSE 550	Dose di DXM HSTC > NHR p 0.012 [Wilcoxon test]
Morto/Ricaduta	49 (9.9%)	1 (4.3%)	

Tabella. Principali caratteristiche dei pazienti affetti da ON

P108

STRATEGIE DI COPING AL DOLORE IN 125 PAZIENTI PEDIATRICI CON DIAGNOSI DI LEUCEMIA ACUTA NEL PRIMO MESE DI TERAPIA: EFFETTI DEI TRATTAMENTI E IMPLICAZIONI SULLA SEDOANALGESIA PROCEDURALE

M. Tremolada, G. Tasso, S. Bonichini, S. Varotto, M. Tumino, M.C. Putti, G. Basso, M. Pillon

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, Università di Padova, Clinica di Oncematologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

I pazienti pediatrici affetti da leucemia acuta si trovano a dover mettere in atto delle strategie di coping al dolore nel primo mese di terapia. Gli scopi dello studio sono di valutare se tali strategie possano essere influenzate dai fattori legati ai trattamenti e se siano associate in modo significativo ai dosaggi di farmaci sedo-analgesci durante i primi tre aspirati midollari. A 125 pazienti di ambo i

generi (età media = 6.79 anni; DS=3.40) con nuova diagnosi di LLA (90.4%) e di LMA (9.6%) e ai loro rispettivi genitori sono stati somministrati, a un mese dalla diagnosi, un questionario socio-demografico e il Waldon-Varni Paediatric Pain Coping Inventory. Sono stati raccolti anche i dati relativi al decorso clinico ospedaliero e ai dosaggi dei farmaci in sedo-analgesia. Sono stati effettuati dei modelli ANCOVA inserendo come variabili dipendenti le diverse strategie di coping dei bambini, come fattore fisso le fasce di età e come covariate le variabili cliniche mediche. I fattori che influenzano significativamente la scelta di utilizzo della distrazione, soppesando il fattore età, sono il numero di episodi di febbre, di nausea e di mucositi. Per quanto concerne le autoistruzioni cognitive, sono influenzate dal numero dei ricoveri e dagli episodi di mucositi, oltre che dall'età del bambino. Infine, i bambini che ricercano con maggiore frequenza il supporto genitoriale e che tendono a non cedere alla catastrofizzazione, sembrano necessitare di dosaggi farmacologici in corso di induzione inferiori alla media, sia per quanto riguarda la midazolam, sia soprattutto per il propofol.

P109

UTILITA' DELLA NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) PER L'IDENTIFICAZIONE DI GENI DRIVER IN PAZIENTI CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE (MMC) PEDIATRICHE. ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

M. Santopietro¹, G. Palumbo¹, M.L. Moleti¹, A.M. Testi¹, L. Cardarelli¹, L. Rizzo¹, F. Malaspina¹, F. Stocchi¹, C. Presicce¹, S.M. Orlando², G. Rotunno³, A.M. Vannucchi³, R. Foà¹, F. Giona¹

¹Ematologia, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, ²Fondazione Gimema, Roma, ³Ematologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, CRIMM-Centro di Ricerca e Innovazione Malattie Mieloproliferative, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia

Pochi studi hanno utilizzato tecniche di NGS per la caratterizzazione delle MMC Ph/BCR-ABL1 negative pediatriche. Vengono qui riportati i risultati riguardanti l'identificazione di geni driver attraverso lo studio NGS su 50 pazienti pediatriche con MMC (età mediana: 14.6 anni), studiati in precedenza per: JAK2V617F, JAK2 esone 12, CALR, MPL, EPO-R e HIF e con biopsia osteomidollare. In NGS sono stati analizzati i geni driver CALR, JAK, MPL in 26 pazienti con trombocitemia essenziale (TE), 6 con policitemia vera (PV), 1 con mielofibrosi primitiva (MFP), JAK2V617F o CALR mutati o wild type, 14 con trombocitosi familiare (TF) MPLS505N o MPLV501A e 3 pazienti con eritrocitosi familiare (EF) con mutazione HIF2. Complessivamente, su 50 pazienti, 33 (66%) presentavano una mutazione driver (10 JAK2V617F, 6 CALR, 14 MPL e 3 HIF2) e 17 (34%) risultavano wild type. Con l'impiego della tecnica di NGS è stato possibile identificare tre mutazioni driver non canoniche:

MPLW515_P518>KT in 1 paziente con TE wild type, MPLC322G in una paziente con TE CALR mutata e JAK2G301R in una paziente con PV JAK2V617F mutata. Inoltre, in un paziente con TF MPLS505N è stata evidenziata una mutazione aggiuntiva MPLV501M. Complessivamente, 16 pazienti (32%) continuano a rimanere wild type. Nella Tabella 1 è riportato il profilo mutazionale in base al tipo di MMC dopo studio con NGS. Dalla nostra esperienza emerge che nelle MMC pediatriche la NGS permette di identificare mutazioni non canoniche aggiuntive non identificabili con le metodiche tradizionali nei pazienti sia con forme neoplastiche che con quelle familiari.

Tabella 1.

UTILITA' DELLA NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) PER L'IDENTIFICAZIONE DI GENI DRIVER IN PAZIENTI CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE (MMC) PEDIATRICHE. ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

Tabella 1. Profilo mutazionale dei pazienti con MMC pediatriche dopo studio con NGS

GENI DRIVER	TOTALE	TE	TF	PV	EP	PNV
JAK2 POS	10	7		2		1
JAK2 ^{V617F}	9	7		1		1
JAK2 ^{WT}	1					
CALR POS	6	6				
CALR ^{WT}	2	2				
CALR ^{R453Q}	2	2				
CALR ^{R453Q} + MPL ^{WT}	1	1				
CALR ^{R453Q} + MPL ^{V501M}	1	1				
MPL POS	15	1	14			
MPL ^{WT}	11		11			
MPL ^{R453Q}	2		2			
MPL ^{R453Q} + MPL ^{WT}	2		2			
MPL ^{R453Q} + MPL ^{V501M}	1	1				
HIF2 ^{WT}	3				3	
Geni driver wild type	16	12		4		
Totale	50	20	14	6	3	1

In rosso le mutazioni evidenziate con la metodica di NGS.

P110

UTILITA' DELLA NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) PER L'IDENTIFICAZIONE DI GENI NON-DRIVER IN PAZIENTI CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE (MMC) PEDIATRICHE WILD TYPE. ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

M. Santopietro¹, G. Palumbo¹, M.L. Moleti¹, A.M. Testi¹, L. Cardarelli¹, L. Rizzo¹, F. Malaspina¹, F. Stocchi¹, C. Presicce¹, S.M. Orlando², A. Pacilli³, A.M. Vannucchi³, R. Foà¹, F. Giona¹

¹Ematologia, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, ²Fondazione Gimema, Roma, ³Ematologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, CRIMM-Centro di Ricerca e Innovazione Malattie Mieloproliferative, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia

L'applicazione della tecnica di NGS nelle MMC Ph/BCR-ABL1 negative pediatriche wild type è riportata in pochi studi. Riportiamo qui i risultati dello studio NGS di geni non-driver in 50 pazienti con diagnosi di MMC (età mediana: 14.6 anni), studiati in precedenza per JAK2V617F, JAK2 esone 12, CALR, MPL, EPO-R, HIF. In NGS sono stati analizzati 24 geni mieloidi: ASXL1, CBL, C-Kit, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETNK1, EZH2, IDH1, IDH2, IKZF1, KRAS, LNK, NFE2, NRAS, PTPN11, RUNX1, SETBP1, SF3B1,

SRSF2, TET2, TP53, U2AF1 e ZRSR2. Sono state identificate 1 o 2 mutazioni non-driver in 16/50 pazienti (32%). Dei 16 pazienti wild type per le mutazioni driver, 7 pazienti (44%) presentavano mutazioni non-driver. In 5 pazienti venivano evidenziate singole mutazioni - ASXL1G1379S, ASXL1E1102D, U2AF1N170S, DNMT3AN501S, LNKE208Q - e in 2 pazienti due mutazioni, CBLP417R+TET2M1701I in 1 c-KitR804W+LNKF48S nell'altro. Dei 34 pazienti con mutazioni driver (10 JAK2V617F, 6 CALR, 15 MPL e 3 HIF2), 7 (20%) presentavano mutazioni non-driver aggiuntive: 4 singole mutazioni - DNMT3AG298R, TET2PF662L, LNKT283K, ASXL1M1249V - e in 3 casi due mutazioni, CSF3RM231T+CSF3RQ346R, c-K I T S 8 6 7 R + L N K E 7 8 K , DNMT3AE30A+ZRSR2R448 R449insSRSR. Nelle forme di MMC ereditare abbiamo identificato due singole mutazioni non-driver (TET2M1701I e ZRSR2SAA7 R448del) in 2 pazienti con eritrocitosi familiare. Nella Figura 1 è illustrata la distribuzione e l'associazione delle mutazioni driver e non-driver. Dalla nostra esperienza emerge che la tecnica di NGS permette non solo di caratterizzare molecolarmente circa la metà dei pazienti pediatriche con MMC wild type, ma anche di identificare mutazioni non-driver aggiuntive a quelle driver in circa un terzo dei casi.

Figura 1. Distribuzione e associazione delle mutazioni driver e non-driver identificate con NGS nei pazienti con MMC pediatriche

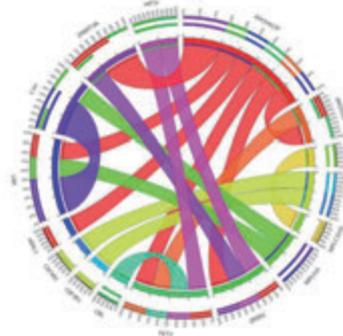


Figura 1.

P111

INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA IN PAZIENTE TRATTATO CON ISAVUCONAZOLO PER ASPERGILLOSI INVASIVA

E. Brivio^{1,2}, M. Verna², A. Rovelli², N. Zucchini³, G. Migliorino⁴

¹Università Milano Bicocca, ²Clinica Pediatrica Fondazione MBBM, Monza, ³Anatomia patologica, Ospedale S. Gerardo, Monza, ⁴Malattie infettive, Ospedale S. Gerardo, Monza

Isavuconazolo è un azolo approvato nel 2015 per il trattamento di aspergillosi e mucormicosi invasive nell'adulto. Studi clinici di fase III ne hanno dimostrato efficacia e tollerabilità. Presentiamo il caso di L.I., ragazzo di 17 anni che a 2 anni da trapianto di midollo osseo per LMA, in corso di terapia steroidea per trattamento di GvHD

epatica, sviluppa aspergilloso invasiva. Ricoverato per febbre persistente e dolore gluteo, esegue TC e RMN con riscontro di lesioni polmonari, cerebrali e al muscolo gluteo sinistro suggestive per infezione fungina. Su pezzo biotico di muscolo gluteo e bronco-lavaggio veniva isolato *Aspergillus Fumigatus*, pertanto veniva intrapreso trattamento con Isavuconazolo e.v. 200 mg/die associato ad Amfotericina-B-liposomiale introdotta a dosaggio incrementale per pregressa reazione allergica. Dopo 3 mesi di trattamento si assisteva a progressivo incremento di transaminasi (fino ad AST 1500 U/l e ALT 1100 U/l), bilirubina (max 19 mg/dl) e coagulopatia (PT >1,9) in quadro di insufficienza epatica acuta. Escluse infezioni da virus epatotropi, veniva eseguita biopsia epatica con diagnosi di epatite tossica fulminante da farmaci in presenza di spiccata reazione macrofagica/kupfferiana. Dopo sospensione di Amfotericina e isavuconazolo veniva introdotta terapia detossificante con acetilcisteina e antinfiammatoria con metilprednisolone e.v. allo scopo di limitare il danno da necrosi post-infiammatoria. Ad un mese di distanza, la biopsia di controllo dimostrava un quadro di sostanziale restitutio ad integrum. Ripreso il trattamento antifungino con sola Amfotericina-B-liposomiale, è stata inviata segnalazione ad AIFA di sospetta insufficienza epatica acuta da isavuconazolo. Attualmente il paziente prosegue il trattamento con regressione pressoché completa dell'infezione.

P112

STUDIO DI SORVEGLIANZA SUI BATTERI GRAM NEGATIVI RESISTENTI AI CARBAPENEMICI IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA MALATTIA ONCOEMATOLOGICA IN UN'AREA AD ALTA ENDEMICITÀ

E. Brivio^{1,2}, I. Castelli^{1,2}, M. Verna², A. Colombini², A. Rovelli², G. Migliorino³, M. Rossi³, A. Cavallero⁴

¹Università Milano Bicocca, ²Clinica pediatrica Fondazione MBBM, Monza, ³Malattie infettive, Ospedale S.Gerardo, Monza, ⁴Microbiologia e virologia, Ospedale S. Gerardo, Monza

INTRODUZIONE: La sorveglianza per batteri resistenti ai carbapenemici (BCR) rappresenta una priorità per le popolazioni a rischio, quali i pazienti onco-ematologici. **METODI:** Nel 2013-14 sono stati monitorati con tamponi rettali (TR) settimanale per multiresistenti 72 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di midollo osseo (TMO) presso la Fondazione MBBM di Monza. Nel 2016-17 lo screening è stato esteso a tutti i pazienti ricoverati nelle unità di Ematologia e TMO.

RISULTATI: Nel 2016-2017 24/386 (6,2%) pazienti sottoposti a screening sono risultati positivi. 4/24 (16,6%) dei colonizzati hanno sviluppato batteriemia. Tra i sottoposti a TMO, 13,8% (10/72) sono risultati colonizzati nel 2013-14 e 13,5% (14/103) nel 2016-17 con un'incidenza di batteriemia rispettivamente del 30% (3/10) e del 14,2% (2/14). Nel 2013-14 la mortalità è stata del 66% (2/3), non si è registrato alcun decesso correlato a infezione da BCR nel 2016-17. I BCR isolati nel 2013-14 erano unicamente *K. Pneumoniae* (10), nel 2016-17 sono

stati individuati 10 *K. pneumoniae* (28%), 8 *E. Coli* (22.8%), 7 *P. aeruginosa* (20%), 5 *C. freundii* (14%), 4 *K. Oxitoca* (11.4%), 1 *E.Cloacae* (3%). Dal 2016 l'analisi fenotipica ha identificato una maggioranza di metallo-beta-lattamasi produttori (20 isolati) e una sensibilità *in vitro* del 100% a colistina e dell'89% a tigeciclina.

CONCLUSIONI: Dall'introduzione dello screening allargato l'incidenza di colonizzazione si è mantenuta costante. Ciò supporta l'individuazione precoce dei pazienti colonizzati e le strategie di isolamento per prevenirne la diffusione. Inoltre una terapia empirica mirata in caso di febbre nei colonizzati può aver contribuito all'azzeramento della mortalità.

P113

SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA (MAS) IN UN'ADOLESCENTE AFFETTA DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) ED INFEZIONE DA HCV SOTTOPOSTA A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (TCSE)

G. Laccetta¹, G. Costagliola¹, C. Menchini¹, L. Coccoli¹, S. Bernasconi¹, M. Brunetto², M. Menconi¹, G. Casazza¹

¹UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa, ²UO Epatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa

L'infezione da HCV che causa una MAS, in pediatria, non è mai stata segnalata in precedenza. Una ragazza ucraina 13aa con LLA t(4;11)(q21-q23) e HCV-genotipo 1 (HCV-RNA 629.500 IU/mL) trattata secondo prot. ALL-BMF2009 veniva sottoposta ad allo-TCSE da MUD (take g+19 PMN580/μL). Al g+22 la paziente presentava dolore addominale, ittero, febbre (39°C), vomito e diarrea; gli esami ematici mostravano citopenia progressiva (GB670/L, N120L, Hb9g/dL, PLT22.000L), ipofibrinogenemia (100mg/dL), ipertransaminasemia (ALT283/AST323U/L), iperbilirubinemia (bil. tot. 11mg/dL, diretta 10,4mg/dl), ipertrigliceridemia (460mg/dL), iperferritinemia (67.769ng/mL), HCV-RNA >100.000.000 IU/mL; emocultura negativa; CMV/EBV/Adenovirus-PCR negativi; sierologia per HAV e HBV-DNA negativi. L'esame obiettivo e l'eco-addominale rivelavano epatosplenomegalia e la BOM mostrava RC per LLA ed aumento di istiociti e macrofagi con emofagocitosi; no GvHD. Nel sospetto di MAS verosimilmente secondaria ad infezione da HCV iniziavamo trattamento con alte dosi di corticosteroidi, ciclosporina-A e ledipasvir/sofosbuvir. Al g+38 la febbre scompariva, gli esami ematici miglioravano e l'HCV-RNA diminuiva (19.114UI/ml) fino a negativizzarsi dopo 4 settimane. Al g+82 compariva febbre (39,1°C), cefalea, riduzione del visus sinistro, strabismo convergente, afasia, atassia, assenza di riflessi tendinei profondi e sonnolenza. La RM-encefalo mostrava multiple aree necrotiche con alone iperintenso: nell'ipotesi di una riattivazione della MAS, aumentavamo la terapia corticosteroidea. La terapia antivirale con ledipasvir/sofosbuvir veniva interrotta al giorno +200 (totale di 6 mesi). Ad un

anno dal TCSE, la ragazza presenta paralisi permanente del nervo facciale sinistro e deficit di forza agli arti inferiori; la RM-encefalo non mostra nuove lesioni; l'ultima PCR-quantitativa per HCV-RNA è negativa e la BOM mostra CR per LLA e MAS con chimerismo full-donor. Nel nostro caso la MAS è stata probabilmente attivata dall'HCV e il trattamento precoce con ledipasvir/sofosbuvir si è rivelato efficace e ben tollerato; tuttavia, nonostante la rapida soppressione virale, la MAS è persistita nel tempo con compromissione neurologica permanente.

P114

MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ ASPARAGINASICA IN BAMBINI AFFETTI DA LLA DURANTE IL TRATTAMENTO CON ASPARAGINASI DA ERWINIA C. (ERW-ASP) DOPO REAZIONE ALLERGICA O INATTIVAZIONE SILENZIOSA A PEG ASPARAGINASI DA E. COLI (PEG-ASP)

T. Ceruti¹, A. Colombini², D. Silvestri³, C. Matteo¹, V. Conter², F. Falcetta¹, M. Lebiu², E. Brivio², E. Barisoni⁴, L. Bettini², L. Lo-Nigro⁵, C. Micalizzi⁶, R. Mura⁷, F. Petruzzello⁸, M. Rabusin⁹, L. Vinti¹⁰, M. Uggeri³, M.G. Valsecchi³, M. Zucchetti¹, C. Rizzari²

¹Dipartimento di Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche M. Negri, IRCCS, ²Clinica Pediatrica, Università di Milano, Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza, ³Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca, Monza

INTRODUZIONE: Nei protocolli AIEOP-BFM ALL di recente applicazione si attua un monitoraggio farmacologico dell'attività asparaginasica dell'ERW-ASP, utilizzata in caso di reazione allergica o inattivazione silente (valutata come attività enzimatica <100UI/L in assenza di reazione allergica) osservata nel corso del trattamento di prima linea con PEG-ASP. Vengono qui riportati i risultati preliminari di questo studio.

METODI: Sette dosi di ERW-ASP (20.000UI/m² e.v. in 2 ore) sono state somministrate con intervalli di 48/72 ore per sostituire una dose di PEG-ASP (2500UI/m²). L'attività serica di ERW-ASP è stata misurata tramite test enzimatico (MAAT test, MEDAC). Abbiamo individuato tre classi di attività asparaginasica: ottimale ≥100 UI/L, border-line ≥50<100 UI/L e inadeguata <50 UI/L.

RISULTATI: L'attività asparaginasica analizzata in 307 campioni di 43 pazienti è stata caratterizzata da una ampia variabilità inter-paziente ed intra-paziente ed è risultata ottimale 48-ore post dose rispettivamente nel 62% (116/187) (media 343±289 UI/L), border-line nel 24,6% (79±14 UI/L) e inadeguata nel 13,4% (30±15 UI/L) dei campioni. Come atteso l'attività asparaginasica misurata nei campioni ottenuti 72-ore dopo la somministrazione di ERW-ASP è risultata adeguata nel 15,6% dei campioni.

CONCLUSIONI: L'ERW-ASP in sostituzione della PEG-ASP nei casi di reazione allergica o inattivazione silenziosa somministrata secondo le modalità suggerite dal protocollo di cura determina, 48-ore post dose, livelli di attività enzimatica adeguati o border-line nell'86,6% dei prelievi analizzati. Viceversa, l'attività inadeguata rilevata 72-ore post dose in oltre il 60% dei campioni,

evidenzia la necessità di seguire in maniera più stringente l'indicazione del protocollo di somministrare il farmaco ogni 48-ore.

P115

TRATTAMENTI RISPETTOSI DELLA FERTILITÀ IN UNA OMOGENEA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKIN: LA NOSTRA ESPERIENZA

R. De-Santis¹, A. Locatelli¹, A. Ciliberti¹, A. Maggio¹, M. Maruzzi¹, L. Miglionico¹, A. Spirito¹, M. Casolino², F.R. Consiglio², S. Gorgoglione², S. Ladogana¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica Ospedale CSS-IRCCS di San Giovanni Rotondo, ²Scuola di Specializzazione Università degli Studi di Foggia

L'attenzione alla fertilità rappresenta un bisogno essenziale del paziente oncologico ed è nostro compito cercare di preservarla. In letteratura, un potenziale ruolo del GnRh nella prevenzione della perdita della funzionalità ovarica indotta da chemioterapia, è ancora controverso e oggetto di studio. Il nostro studio analizza retrospettivamente l'efficacia del GnRH nelle pazienti affette da Malattia di Hodgkin nella preservazione della fertilità.

Dal 2005 al 2018 sono state valutate 19 pazienti: 18 arruolate nel protocollo AIEOP LH 2004 e 1 nel protocollo Euro-Net-PHL-C2. Le pazienti in età fertile hanno ricevuto GnRH in chemioterapia. La funzionalità ovarica è stata valutata con dosaggio di FSH nei sei mesi dallo stop therapy, di AMH dal 2018 e sulle avvenute gravidanze. Eseguita ovariopessi bilaterale retrouterina e criopreservazione ovarica in due pazienti candidate a radioterapia sottodiaframmatica. 14/19 pazienti hanno eseguito ovariostasi, ben tollerata eccetto lievi disturbi da deprivazione estroprogestinica con successiva ripresa di mestruazioni regolari. Documentati valori di FSH e AMH (prima della radioterapia) nella norma tranne nella paziente sottoposta a HSCT. Di questo gruppo una paziente ha portato a termine due gravidanze. Interventi di ovariopessi e criopreservazione ovarica privi di complicanze con inizio della terapia dopo pochi giorni. 5/19 pazienti prepuberi non hanno eseguito terapia ovariostatica con valori di FSH nella norma. I nostri dati, in un'omogenea coorte di adolescenti, che pertanto richiedono un opportuno follow up, dimostrano la buona tollerabilità della terapia ovariostatica che insieme alla criopreservazione ovarica garantiscono una concreta speranza per preservare la fertilità nelle pazienti guarite da Linfoma di Hodgkin.

Tabella 1. Casistica delle pazienti affette da linfoma di Hodgkin arruolate presso l'UOC di Oncoematologia Pediatrica Casa Sollievo della Sofferenza dal 2005 al 2018.

Caso	Età (anni)	Stadio	Trattamento	GnRH	FSH (mIU/ml)	AMH (pmol/L)	Gravidanza	Risultato	FSH (mIU/ml)		AMH (pmol/L)	
									Pre-trat.	Post-trat.	Pre-trat.	Post-trat.
1	15	II	ABVD	Sì	10	1.5	Sì	10	1.5	1.5	1.5	
2	16	III	ABVD	Sì	12	1.8	Sì	12	1.8	1.8	1.8	
3	17	IV	ABVD	Sì	15	2.0	Sì	15	2.0	2.0	2.0	
4	18	II	ABVD	Sì	11	1.6	Sì	11	1.6	1.6	1.6	
5	19	III	ABVD	Sì	13	1.9	Sì	13	1.9	1.9	1.9	
6	20	IV	ABVD	Sì	16	2.1	Sì	16	2.1	2.1	2.1	
7	21	II	ABVD	Sì	10	1.5	Sì	10	1.5	1.5	1.5	
8	22	III	ABVD	Sì	12	1.8	Sì	12	1.8	1.8	1.8	
9	23	IV	ABVD	Sì	15	2.0	Sì	15	2.0	2.0	2.0	
10	24	II	ABVD	Sì	11	1.6	Sì	11	1.6	1.6	1.6	
11	25	III	ABVD	Sì	13	1.9	Sì	13	1.9	1.9	1.9	
12	26	IV	ABVD	Sì	16	2.1	Sì	16	2.1	2.1	2.1	
13	27	II	ABVD	Sì	10	1.5	Sì	10	1.5	1.5	1.5	
14	28	III	ABVD	Sì	12	1.8	Sì	12	1.8	1.8	1.8	
15	29	IV	ABVD	Sì	15	2.0	Sì	15	2.0	2.0	2.0	
16	30	II	ABVD	Sì	11	1.6	Sì	11	1.6	1.6	1.6	
17	31	III	ABVD	Sì	13	1.9	Sì	13	1.9	1.9	1.9	
18	32	IV	ABVD	Sì	16	2.1	Sì	16	2.1	2.1	2.1	
19	33	II	ABVD	Sì	10	1.5	Sì	10	1.5	1.5	1.5	

Sigle: HSCT (trapianto di cellule staminali periferiche autologhe); E (estradolo); AMH (ormone antimulleriano).

P116**EFFICACIA E SICUREZZA DELL'IMPIEGO DEI PICC IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA ACUTA: ESPERIENZA MONOCENTRICA**

F. Stocchi, A.M. Testi, M.L. Moleti, F. Giona, W. Barberi, A. Chistolini, F. Malaspina, S. Mariani, A. Micozzi, L. Rizzo, M. Santopietro, S.G. Morano

Università La Sapienza

L'utilizzo dei PICC (catetere venoso centrale ad inserzione periferica) come alternativa ai cateteri venosi centrali tradizionali (CVC), è sempre più frequente nei pazienti oncoematologici di età pediatrica. Abbiamo analizzato retrospettivamente 116 PICC (BARD Groshong 4 Fr) impiantati dal 2010 al 2017 in 73 bambini (età mediana 9.1 anni; range 2-18), di cui il 78% con leucemia linfoide acuta (LAL) ed il 22% con leucemia mieloide acuta (LAM). Il PICC è stato inserito utilizzando venipuntura ecoguidata in vena basilica (102 casi) e brachiale (14). Al posizionamento, i leucociti erano $<1,0 \times 10^9/l$ in 41 casi (35,3%) e le piastrine $<50 \times 10^9/l$ in 19 casi (16,4%). Nessuna emorragia è occorsa nei trombocitopenici. Il PICC è stato inserito all'esordio di malattia nel 32% dei casi, in remissione nel 52.5% e alla recidiva nel 15.5%. Il totale dei giorni-catetere è stato di 19.659 (media 334; range 13-554). Tutti i bambini hanno presentato tolleranza ottimale. Si sono verificate 15 complicanze meccaniche in 14 bambini (8 di età <5 anni): 8 ostruzioni, 6 dislocazioni, 1 rottura e 1 trombosi (in concomitanza ad infezione). Infezioni PICC-correlate sono avvenute in 37/116 (32%) casi (1.8/1000 giorni-catetere): batteriche in 22 casi (14 Gram positivi, 8 Gram negativi) e fungine (candida) in 5. Queste ultime hanno causato ritardo di chemioterapia (10-21 giorni) in 3 bambini. Nella nostra esperienza, nella gestione dei bambini oncoematologici, il PICC è risultato efficace, sicuro, di facile posizionamento e rimozione, con ottima compliance e con basso rischio di complicanze.

P117**ANALISI PRELIMINARE DEGLI EFFETTI DEGLI INIBITORI DELLA VIA DI SEGNALE DI HEDGEHOG (HH) IN LEUCEMIE ACUTE MIELOIDI (LAM) PEDIATRICHE**

A. Lonetti¹, S.N. Bertuccio¹, J. Bandini¹, A. Astolfi¹, F. Locatelli^{2,3}, R. Masetti^{1,*}, A. Pession^{1,*}

¹Laboratorio di Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", UO Pediatria Pession, Policlinico S. Orsola, Malpighi, Bologna, ²Department of Pediatric Hematology-Oncology, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Rome, Italy, ³University of Pavia, Pavia, Italy, *Co-last authors

La via di Hh è coinvolta nei processi di proliferazione, apoptosi e self-renewal. Nonostante il suo ruolo nell'ematopoiesi normale sia controverso, evidenze mostrano una sua deregolazione nelle neoplasie mieloidi. Pertanto, inibitori della via di Hh sono attualmente valutati in studi clinici per il trattamento di pazienti adulti affetti da LAM. Scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia di

inibitori della via di Hh in pazienti pediatriche affette da LAM. Linee cellulari e cellule primarie sono state caratterizzate a livello immunofenotipico, genico e proteico per valutare i livelli di espressione dei principali componenti della via. Successivamente, le cellule di LAM sono state trattate *in vitro* con inibitori di SMO (LDE225; PF04449913; PF5274857) e di GLI1/2 (GANT61), rispettivamente effettori intermedi e terminali della via. Inoltre, le cellule primarie sono state coltivate in presenza o assenza di cellule stromali, che mimano l'ambiente ematopoietico. Saggi di proliferazione cellulare e clonogenici hanno mostrato un effetto antiproliferativo di LDE225 e GANT61 (Figura A-C) che sembra correlare con l'espressione di CD34 ma essere indipendente dai livelli di espressione dei componenti della via di Hh. Inoltre, solo GANT61 è stato in grado di indurre apoptosi significativa (Figura D). Infine, la presenza delle cellule stromali non ha esercitato un effetto protettivo. Questi primi dati suggeriscono che l'inibizione della via di Hh può essere promettente anche per il trattamento delle LAM pediatriche. Ulteriori studi sono necessari per comprendere quali sottotipi di LAM potrebbero beneficiare di tali inibitori.

ACKNOWLEDGEMENTS: AIRC (MFAG2016, Id.19117, a Riccardo Masetti).

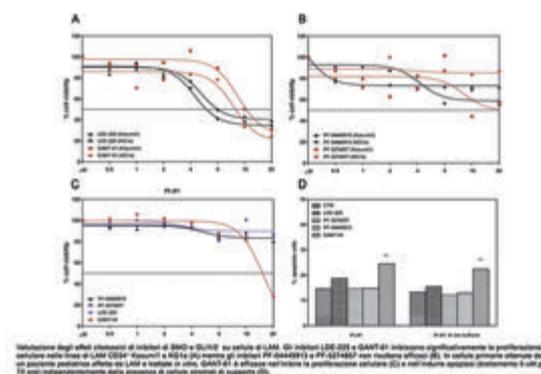


Figura 1.

P118**SINTOMI NEUROLOGICI HHV6-CORRELATI IN PAZIENTI IN CHEMIOTERAPIA PER LEUCEMIA ACUTA**

V. Palladino, P. Muggeo, C. Novielli, R. Angarano, V. Palmieri, G. Arcamone, N. Santoro

UOC Pediatria ad indirizzo oncoematologico ospedaliera, A.U.O.C. Policlinico, Bari

L'HHV6 è un herpes-virus ubiquitario che stabilisce latenza dopo infezione primaria. È ben documentato il suo ruolo di patogeno opportunisto nei pazienti immunocompromessi ed in particolare il quadro di meningoencefalite in pazienti sottoposti ad allotrapianto; scarsi sono i dati su pazienti oncoematologici in chemioterapia. Secondo le più recenti indicazioni "ECIL 7" non ci sono evidenze provate di malattia da HHV6 in pazienti oncoematologici non sottoposti a trapianto di midollo osseo.

Riportiamo 3 pazienti affetti da leucemia acuta (M/F 2/1; età media 24 mesi, 2 LLA e 1 LMA), in chemioterapia di induzione, che hanno presentato tra gennaio 2014 e dicembre 2017 manifestazioni neurologiche HHV6-correlate. I pazienti, SNC negativi all'esordio di malattia, hanno presentato: iperpiressia e cefalea severa nel primo caso; meningismo, irritabilità ed iperalgesia nel secondo; esordio acuto con letargia e stato soporoso nel terzo paziente, esitato in exitus. L'esame liquor è risultato positivo per HHV6 in PCR in tutti e tre i pazienti, positività confermata su siero e sangue intero. In tutti e tre i pazienti si è resa necessaria la sospensione/rinvio della chemioterapia e l'esecuzione di terapia antivirale e di supporto, ottenendo in due pazienti negativizzazione della sintomatologia nei primi 10 giorni di terapia e della PCR su liquor dopo un periodo medio di 23 giorni. La nostra esperienza suggerisce la necessità di sospettare una malattia HHV6-correlata in pazienti pediatrici oncoematologici non sottoposti a trapianto, sintomatici, per perseguire una diagnosi precoce ed un trattamento efficace.

P119

RUOLO DELLA PRESEPSINA NELLA NEUTROPENIA FEBBRILE IN PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PEDIATRICI

T. Perillo, V. Palladino, F. De-Leonardis, R.M. Daniele, R. Angarano, B. Martire, N. Santoro

UOC Pediatria ad indirizzo oncoematologico ospedaliera, AUOC Policlinico, Bari

L'identificazione di marcatori precoci di sepsi consente di guadagnare tempo prezioso per il trattamento. È noto il ruolo di presepsina e procalcitonina (PCT) come markers precoci di sepsi. Tuttavia, derivando la presepsina dal CD14 espresso da neutrofili e monociti, non è definita la sua attendibilità nei pazienti neutropenici. SCOPO: del nostro studio è stato valutare retrospettivamente l'andamento di PCT e presepsina durante neutropenia febbrile severa ed il loro ruolo in relazione alla capacità di identificare la sepsi in pazienti oncoematologici pediatrici. Abbiamo analizzato i dati relativi a 24 pazienti ricoverati per neutropenia febbrile negli ultimi 18 mesi. Abbiamo rilevato: valore di PCT e presepsina al momento del ricovero (valori patologici di PCT >0,5 ng/ml e presepsina >300pg/ml), eventuali isolamenti colturali e Lanzky score index. Abbiamo identificato due gruppi (G1- 15 pazienti con febbre di origine non nota, G2-9 pazienti con sepsi/sepsi severa/shock settico secondo i criteri ACCP/SCCM. La PCT è aumentata in 13/24 (54%) pazienti; la presepsina in 9/24 (37%) pazienti. Nel G1, la PCT ha mostrato incrementi fino a 20x in 8/15 pazienti, la presepsina in un solo paziente (specificità 46% vs 93% rispettivamente). Nel G2, la PCT è aumentata in 6/9 pazienti la presepsina in 9/9 (sensibilità 100% vs 66%). Secondo la nostra esperienza in corso di febbre la presepsina aumenta nonostante la neutropenia; la presepsina può rappresentare inoltre un indicatore precoce e sensibile di sepsi severa in corso di neutropenia febbrile.

Tabella 1. PT: paziente, Lpps: lansky play performance score index for pediatric functional status, Pct: procalcitonina, pre-sep: presepsina, T.F: tampone faringeo, EMO: emocoltura.

PT	SETTING	LPPS	G1/G2	PCT (ng/ml)	PRESEP (pg/ml)	ESAMI COLTURALI	INTERESSAMENTO D'ORGANO
1	LLA	90	G1	0,58	201	EMO + PER CANDIDA PARAPSILOSIS	/
2	LLA	90	G1	0,28	202	/	/
3	OS	90	G1	0,23	204	/	/
4	LNH	90	G1	0,18	117	EMO + PER CANDIDA PARAPSILOSIS	/
5	LLA	80	G2	0,38	1159	/	/
6	LLA	80	G1	0,24	313	/	/
7	LLA	50	G2	1,18	1050	EMO + PER ELESIELLA	/
8	LNH	70	G2	0,14	301	/	/
9	LLA	90	G1	0,85	193	T.F. + PER VRS	TORACE
10	LLA	40	G2	5	7070	EMO + PER KPC	MDP
11	LLA	90	G1	17	292	/	/
12	LLA	90	G1	/	168	/	/
13	LLA	50	G2	6,1	1864	EMO + PER PSEUDOMONAS	GI
14	LLA	90	G1	0,61	176	/	/
15	LLA	80	G1	0,58	207	/	/
16	LLA	90	G1	0,59	244	/	/
17	LLA	90	G1	0,25	104	/	/
18	LLA	50	G2	29	225	EMO + PER E.COLI E STAF.AUREUS	CVC
19	LLA	90	G1	1,8	149	/	GI
20	LMA	40	G2	1,1	552	EMO + PER E.COLI	GI
21	LLA	90	G1	0,45	90	/	POLMONE
22	LLA	40	G2	1,5	548	URINOCOLTURA + E.COLI, EPIDERMIDIS	APPARATO URINARIO
23	LLA	50	G2	0,24	330	PCR PER HHV6/8 + SU SANGUE	/
24	LLA	80	G1	0,38	130	T.F. + PER METAPNEUMOVIRUS	/

P120

LA TELEPHONE HELPLINE NELL'AMBULATORIO DI ONCOMETOLOGIA PEDIATRICA

R.M. Daniele, P. Muggeo, C. Novielli, M. Cervellera, V.A. Monno, T. Perillo, N. Santoro

UOC Pediatria ad indirizzo oncoematologico ospedaliera, AUOC Policlinico, Bari

La gestione a distanza dei pazienti oncoematologici adulti è oggetto di protocolli di studio che hanno permesso la standardizzazione dei parametri di valutazione dei sintomi riferiti dal paziente a domicilio. In ambito pediatrico, la rete oncoematologica, perseguendo l'ottimizzazione del percorso di cura, mira a favorire la permanenza dei piccoli pazienti a domicilio il più a lungo possibile; pertanto, sarebbe auspicabile standardizzare le procedure di valutazione e gestione dei sintomi insorti al rientro a casa dei piccoli. Abbiamo analizzato un modello di "telephone helpline" attivo presso il nostro ambulatorio per i pazienti oncoematologici pediatrici. Il servizio riguarda: i soggetti in chemioterapia orale, quelli in monitoraggio per gli effetti collaterali dei cicli intensivi di chemioterapia e i pazienti in "urgenza". Nella nostra esperienza l'attività di "telephone helpline" rappresenta il 40% del carico di lavoro ambulatoriale giornaliero, di cui il 10% riguarda la gestione di sintomi ad insorgenza improvvisa. Il sintomo più frequentemente riportato è la febbre (60%) per la valutazione del quale utilizziamo un triage telefonico medico-infemieristico che considera: malattia oncologica di base, fase di chemioterapia, neutropenia, presenza di CVC, età del paziente e sintomi associati. L'approccio tramite "telephone helpline" consente di ridurre gli accessi in ospedale del piccolo paziente con conseguente riduzione dei costi per le famiglie e per la struttura ospedaliera, migliora la compliance ai piani di cura domiciliari, evita ricoveri inappropriati prevenendo l'aggravamento dei sintomi e selezionando i bambini con un maggior numero di fattori di rischio per situazioni critiche.

P121**RUOLO DEI POLIMORFISMI C677T E A1298C DEL GENE MTHFR NELL'INSORGENZA DI RECIDIVA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA IN ETÀ PEDIATRICA**

M. Grassi¹, V. Muggeo², D. Gemmati³, G. Longo³, P. Muggeo¹, A. Nicolardi¹, G. Arcamone¹, N. Santoro¹

¹UOC Pediatria ad indirizzo oncoematologico ospedaliera, AUOC Policlinico, Bari, ²Dipartimento di Scienze economiche aziendali e statistiche - Università di Palermo, ³Centro Emostasi & Trombosi, Sezione di Biochimica medica, Biologia molecolare & Genetica, Dip. di Scienze Biomediche e Specialità Chirurgiche - Università di Ferrara

INTRODUZIONE: I polimorfismi C677T e A1298C del gene per l'enzima metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR), incidono sulla funzione enzimatica e possono modificare la risposta alla chemioterapia antineoplastica, soprattutto al metotrexate (MTX). Abbiamo valutato il ruolo di tali polimorfismi nella recidiva di LLA in età pediatrica.

MATERIALI E METODI: 176 pazienti (95 F, 81 M; 0-17 aa, mediana 5 aa), arruolati nei protocolli AIEOP LLA2000-LLAR-2006, AIEOP LLA2009, osservati ad un tempo minimo di follow up di 30 mesi. DNA estratto con procedura automatizzata e protocolli di genotipizzazione secondo letteratura. Definiti casi i pazienti con recidiva e controlli i restanti pazienti.

RISULTATI: 20/176 (11%) casi di recidiva; 156 controlli. Non sono emerse differenze statisticamente significative di genotipo e possibili combinazioni genotipiche tra casi e controlli né differenze significative di relapse free survival e disease free survival sulla base del genotipo. All'analisi multivariata è emerso un effetto protettivo del polimorfismo di A1298C nei confronti della recidiva nei pazienti trattati con protocolli LLA2000-LLAR-2006 (dose cumulativa MTX in consolidamento 8g/mq), rispetto ai pazienti trattati secondo protocollo LLA 2009 (dose cumulativa di MTX in consolidamento 20g/mq) ($p < 0.05$).

CONCLUSIONI: Il polimorfismo A1298C sembra avere un valore protettivo nei confronti del rischio di recidiva nei pazienti trattati con dosi inferiori di MTX. Non è emersa alcuna correlazione tra il polimorfismo di C677T e l'insorgenza di recidiva di leucemia. Ulteriori studi sono necessari per meglio comprendere il ruolo dei polimorfismi MTHFR nella recidiva di LLA.

P122**I POLIMORFISMI DELLA METILENTETRAIDROFOLATOREDUPTASI (MTHFR) NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA LLA**

V.A. Monno¹, P. Muggeo¹, A. Nicolardi¹, D. Gemmati², G. Longo², M. Cervellera¹, R.M. Daniele¹, N. Santoro¹

¹UOC Pediatria ad indirizzo oncoematologico ospedaliera, AUOC Policlinico, Bari, ²Centro Emostasi &

Trombosi, Sezione di Biochimica medica, Biologia molecolare & Genetica, Dip. di Scienze Biomediche e Specialità Chirurgiche, Università di Ferrara

L'MTHFR è un enzima coinvolto nel pathway dei folati. I polimorfismi del suo gene (677CT/TT e 1298AC/AA) si associano a ridotta attività enzimatica e possono correlarsi a differente tossicità in seguito a terapia con Methotrexate. Abbiamo valutato la possibile influenza di tali polimorfismi sulla tossicità durante fase di mantenimento della terapia (MTX/6MP) in bambini affetti da LLA. Sono stati selezionati ed analizzati retrospettivamente 38 pazienti (M/F: 24/14, età media alla diagnosi: 7.05 anni, range: 1-17 anni) arruolati nel protocollo AIEOP LLA-2009, da Settembre 2012 ad Agosto 2014. Sono stati valutati: polimorfismi per MTHFR (677CT, 1298AC), per DHFR, stato di TPMT, dosi di 6MP ed MTX assunte, eventuali sospensioni della terapia, tossicità secondo i CTCAE. 17 pazienti presentavano un genotipo MTHFR-677CT (di cui 10 1298AC), 9 MTHFR-677TT (di cui 8 1298AA) e 12 MTHFR-677CC (di cui 6 1298AC). I pazienti MTHFR-677CT+1298AC hanno mostrato un aumentato rischio di sospensione del trattamento a causa di tossicità rispetto agli altri sottogruppi ($p=0,05$). Il polimorfismo di MTHFR non è risultato significativamente associato alla dose media assunta di 6MP e MTX ($p=0.1$). In conclusione la doppia eterozigosi 677CT/1298AC, responsabile di bassa attività enzimatica, può essere considerata predittiva di maggiore tossicità durante la fase di mantenimento in pazienti pediatrici con LLA. Ulteriori studi sarebbero necessari per confermare il dato riscontrato.

P123**SVILUPPO DI UN MODELLO DI XENOTRAPIANTO IN EMBRIONI DI ZEBRAFISH PER LA RISPOSTA INDIVIDUALE AL TRATTAMENTO DELLE LEUCEMIE RESISTENTI**

G. Germano, M. Paganin, C. Frasson, S. Francescato, B. Buldini, M. Pigazzi, G. Basso

Foundation Institute of Pediatric Research Città della Speranza, Padova, Italy. Department of Woman and Child Health, University-Hospital of Padova, Padova, Italy

La leucemia acuta rappresenta il tumore più diffuso in età pediatrica. Il miglioramento delle terapie ottenuto in questi ultimi anni ha permesso di raggiungere una sopravvivenza complessiva superiore al 70%, tuttavia la sfida più importante rimane quella di trovare terapie alternative per i pazienti resistenti o che hanno una recidiva di malattia. È necessario quindi cercare dei modelli preclinici che aiutano ad indirizzarsi verso i farmaci potenzialmente più efficaci. Lo xenotrapianto di cellule tumorali in embrioni di zebrafish rappresenta oggi un attrattivo e promettente approccio per lo studio del tumore e per lo screening di farmaci antitumorali. In questo studio preliminare abbiamo valutato la capacità proliferativa e di engraftment di cellule leucemiche di linea mieloide acuta NOMO-1, dopo xenotrapianto in embrioni di zebrafish a 32 ore post-fertilizzazione. Le cellule iniettate nel sacco vitelli-

no venivano monitorate dopo colorazione fluorescente al microscopio per i successivi 6 giorni post-trapianto. La proliferazione è stata valutata mediante analisi di PCR quantitativa dell'espressione del trascritto chimerico MLL-AF9 specifico delle cellule NOMO-1. Tra le 48 e le 96 ore post-trapianto si è rilevato un incremento di 2.3-fold del trascritto chimerico, indicando questa finestra temporale utile per valutare l'efficacia di uno specifico trattamento. Infine, la valutazione morfologica delle cellule CD45+ isolate mediante FACS-sorting al 5 giorno post-trapianto ha rilevato caratteristiche morfologiche simile alle cellule mantenute in coltura. Questi risultati dimostrano la capacità delle cellule leucemiche di proliferare e adattarsi in embrioni di zebrafish ponendo questo modello potenzialmente utile per lo screening di farmaci antitumorali.

P124

IMPIEGO PROFILATTICO DI INFUSIONI DI LINFOCITI DEL DONATORE (DLI) DOPO TRAPIANTO APOLOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE T-CD3+ -DEPLETO IN PAZIENTI PEDIATRICI CON EMOPATIE MALIGNI

F. Compagno, S. Boghen, M. Gregnanin, S. Basso, A. Gurrado, I. Pisani, T. Mina, A. Tolva, A. Moretta, C. Perotti, P. Comoli, M. Zecca

Oncoematologia Pediatrica, Cell Factory e Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Il TCSE da donatore familiare aploidentico mediante selezione negativa dei linfociti T+ e B CD19+ è una valida opzione nei pazienti pediatrici senza donatore HLA-identico familiare o da banca. Le infusioni di linfociti non manipolati del donatore (DLI) hanno mostrato una buona efficacia come prevenzione della ricaduta di malattia e di infezione. La malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) rimane il principale rischio di tale procedura, rendendo l'uso routinario di DLI non modificate tuttora oggetto di discussione. In questo studio retrospettivo riportiamo i dati di 31 pazienti pediatriche sottoposti ad aplo-TCSE T-depleto, per neoplasie ematologiche, nel periodo 2013-2017, confrontando l'outcome dei soggetti sottoposti o non sottoposti a DLI. Il protocollo d'impiego prevedeva DLI a dosi incrementali da 1×10^4 T CD3+/kg fino a 8×10^6 T CD3+/kg, somministrate ogni 3-4 settimane. Sedici dei 31 pazienti hanno ricevuto un numero mediano di 6 (range 1-12) DLI, a partire da 47 giorni post-TCSE (range 30-109). Il gruppo trattato includeva un numero significativamente maggiore di pazienti classificati ad alto rischio di recidiva ($p < 0.005$). L'incidenza cumulativa di GvHD di grado II-IV post DLI è risultata del 13.3% (vs 0 nei controlli), con una ridotta incidenza di infezioni (18 vs 33%). L'incidenza di ricaduta è stata del 25% (vs 7% nei controlli). La TRM, così come la EFS, non sono risultate statisticamente differenti nei due gruppi. L'utilizzo di DLI si è rivelata una opzione terapeutica fattibile, che ha consentito di migliorare l'outcome dei pazienti pediatriche ad alto rischio di recidiva sottoposti ad aplo-TCSE T-depleto.

P125

LMC IN FASE CRONICA O LLA BCR/ABL1 DE NOVO? QUANDO LA FISH FA LA DIFFERENZA

A. Maggio¹, A. Spirito¹, L. Miglionico¹, R. De-Santis¹, M. Maruzzi¹, A. Ciliberti¹, A. Locatelli¹, M.A. Borrelli², M. Conoscitore², M.R. Consiglio², M. Casolino², M. Pettoello-Mantovani², G. Perla³, M. Minervini³, G. Cazzaniga⁴, S. Ladogana¹

¹UOC di Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia, ³UO Ematologia-Laboratorio IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, ⁴Centro di Ricerca M. Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, AO San Gerardo

La discriminazione tra crisi blastica linfoide di LMC e LLA BCR/ABL1 *de novo* rappresenta una sfida diagnostica ancora aperta. LY, maschio, a 10 anni esordio di LLA CD10+Ph+ (breakpoint M-Bcr210). Trattato secondo protocollo EPhALL + Imatinib otteneva la RC, negativa la MRM mediante studio del riarrangiamento delle Ig/TCR ai TP1 e TP2. Tale dato evidenziava un'ottima risposta alla chemioterapia+TKI. Allo stop therapy il paziente proseguiva con TKI per la persistente positività di bcr/abl1, con tendenza all'incremento delle copie (20-200-4000) in presenza di RC. Continuava l'Imatinib riducendo la quantità mensile del farmaco in base alla risposta quantitativa di bcr/abl1, come è d'uopo fare nella LMC. A distanza di 4 anni dall'esordio si riscontrava un'impennata delle copie di bcr/abl1 su midollo (16346) con valori ematologici ed obiettività normali. Nel sospetto di recidiva della LLA controllava il MO (RC ematologica), con analisi molecolare della MRM (Ig/TCR gene rearrangement) negativa ed eseguiva la FISH che evidenziava la t(9;22) nel 36% dei nuclei interfascici analizzati. Sospendeva pertanto l'Imatinib ed iniziava Dasatinib, con monitoraggio della risposta biologica. Non evidenziate nell'analisi citogenetica anomalie cromosomiche aggiuntive. La valutazione centralizzata su sangue periferico della FISH evidenziava la presenza del gene di fusione sui granulociti neutrofili, supportando la diagnosi di LMC in fase cronica. Questo caso, in linea con la letteratura, illustra il ruolo cruciale che la FISH interfascica per il riarrangiamento BCR/ABL1 sui neutrofili del sangue periferico può rivestire nel discriminare una crisi blastica linfoide di LMC da una LLA BCR-ABL1 positiva *de novo* con le conseguenti implicazioni terapeutiche.

P126

Ritirato.

P127

IL RUOLO DELLA SCELTA DEL DONATORE SULL'OUTCOME NEL TCSE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON NEOPLASIE MALIGNI: 13 ANNI DI ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

A. Di-Gangi¹, C.M. Pini², S. Bernasconi², C. Casazza²,

F. Favre³, M. Menconi²

¹Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, ²UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, ³UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze

Nell'ambito dei TCSE nella popolazione pediatrica rimane ancora dibattuto il ruolo prognostico di una completa compatibilità HLA. 95 pazienti <18 anni sottoposti a TMO presso il nostro centro sono stati suddivisi in funzione del donatore: familiare HLA identico (MSD), non familiare HLA identico (MUD), familiare aploidentico (HAPLO), non familiare mismatched (MMUD) o da cellule staminali cordonali (UCBU). La OS e la DFS sono risultate significativamente più alte in coloro che avevano un donatore MSD, MUD, HAPLO piuttosto che donatori MMUD e UCBU. Non sono state trovate correlazioni significative con le altre variabili analizzate (tabella 1). Tuttavia, anche se non in maniera statisticamente significativa, i trapianti MMUD, UCBU e HAPLO sembrerebbero correlare con un rischio aumentato di recidiva; per i trapianti HAPLO il risultato potrebbe dipendere all'esiguità del campione. Si sono verificate 3 graft failure primarie (UCBU N=1, MUD N=1, HAPLO N=1) e una secondaria (MUD N=1).

Tabella 1.

Endpoint (SE)	MSD	MUD	HAPLO	MMUD	UCBU	p
OS	78.6% (0.11)	79.2% (0.08)	69.5% (0.16)	50.0% (0.11)	46.7% (0.13)	<0.05
DFS	71.4% (0.12)	75.0% (0.08)	72.9% (0.14)	45.5% (0.11)	33.3% (0.12)	<0.02
Recidiva	14.3% (0.09)	16.7% (0.07)	27.0% (0.14)	36.4% (0.10)	33.3% (0.12)	ns
GVHD acuta	14.3% (0.09)	12.5% (0.06)	25.0% (0.13)	18.2% (0.08)	0%	ns
GVHD cronica	23.1% (0.12)	27.8% (0.10)	31.9% (0.16)	31.7% (0.11)	28.9% (0.10)	ns
% attaccamento dei neutrofili al giorno + 100	92.9% (0.07)	93.8% (0.04)	83.3% (0.11)	100%	86.7% (0.09)	ns
% attaccamento delle piastrine al giorno + 100	85.7% (0.09)	87.5% (0.06)	77.3% (0.13)	75.0% (0.09)	66.7% (0.10)	ns

L'incidenza di GVHD acuta e cronica e di attacco di neutrofili e piastrine sono simili tra i gruppi; tuttavia nel gruppo UCBU si è verificato un ritardato attacco di piastrine e la mancanza di GVHD acuta. NRM (non relapse mortality) è stata osservata solo tra i MMUD (N=2) e gli UCBU (N=2). MSD, MUD and HAPLO hanno mostrato una GRFS (p<0.05) rispetto agli altri. Nonostante la ricerca di donatori HLA compatibili sia centrale nel TCSE, la possibilità di ottenere outcome sovrapponibili impiegando donatori aploidentici amplia significativamente la possibilità di impiegare il TCSE nei pazienti che ne hanno necessità.

P128

TOSSICITÀ NEUROLOGICA NEL TRATTAMENTO DELLE LLA PEDIATRICHE: L'ESPERIENZA AIEOP 2009

S. Spadini¹, G. Biddeci¹, F. Cavagnero¹, V. Conter²,

A. Colombini², D. Silvestri², R. Parasole³, E. Barisone⁴, M.C. Putti¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica, AO, Università degli Studi di Padova, ²Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale di Monza, ³Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Pausilipon di Napoli, ⁴Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

La corretta identificazione degli eventi avversi (EA) permette di valutare l'adeguatezza delle chemioterapie in proporzione alla loro tossicità. Il Ponte di Legno Toxicity Working Group (PdLTWG) ha proposto la raccolta di EA neurologici (EAN) sul Sistema Nervoso Centrale durante chemioterapia per Leucemia Linfatica Acuta (LLA). Abbiamo raccolto tutti gli EAN segnalati nel protocollo AIEOP-BFM-LLA-2009, per valutarne incidenza, caratteristiche cliniche e gravità. Da settembre 2009 a febbraio 2017 sono stati arruolati 2055 pazienti pediatrici. È prevista la segnalazione via web di specifiche categorie di EAN; per ognuno è fornita dal Centro AIEOP una descrizione clinica. I dati demografici, ematologici e di trattamento sono stati ottenuti dal database AIEOP. Sono stati esclusi EAN vascolari, infettivi e neuropatie periferiche. Gli EAN sono stati attribuiti alle categorie definite dal PdLNTWG (Schmiegelow, 2016): convulsioni, PRES, Methotrexate-Stroke-Like-Syndrome (MTX-SLS), psicosi da steroide (PS), alterazioni coscienza/coma (AC). Sono stati segnalati 113 EAN in 2055 pazienti (5,5%). Le caratteristiche sono riportate in tabella. L'attribuzione alle categorie di EAN è stata decisa sull'indicazione del Curante e confermata dal Centro Coordinatore in base alla descrizione clinica e radiologica. La diagnosi di MTX-SLS è stata eseguita in casi altrimenti segnalati come "encefalopatia/paralisi".

Tabella 1. Principali caratteristiche degli EAN segnalati nel protocollo AIEOP-BFM-LLA-2009.

Categorie di EAN	N. (%)	Età media (aa)	M/F	Prot. non HR/HR	Fase CT	Gravità CTC/AE 3&4	Esiti /decessi	Ritardo-modulazione CT
PRES	44 (39%)	8	22/22	27/17	Ind 55% Reind 27%	39 (88%)	2/0	47%
CONVULSIONI	24 (21%)	7,5	11/13	20/4	Ind 70%	6 (25%)	0/0	25%
MTX-SLS	14 (12%)	10	9/5	11/3	ProtM 57% Reind 36%	0 (0%)	0/0	44%
PS	12 (11%)	11,5	10/2	11/1	Reind 78% Ind 22%	12 (100%)	1/0	50%
AC	4 (3%)	9	3/4	4/0	Ind 50% ProtM 50%	2 (50%)	0/0	nd
Altro	15 (14%)	9	6/9	5/6	Ind (30%) ProtM (23%) Reind (23%)	na	4/2	25%

CONCLUSIONI: L'incidenza di EAN è simile ad altri protocolli; la PS è riportata meno frequentemente. EAN gravi sono il 52%, ma esiti a distanza sono rari (6%), con solo 2 decessi. L'interruzione o riduzione della chemioterapia può compromettere l'esito del protocollo, anche in casi non severi. Per questo sono necessarie accurate segnalazione, revisione clinica e radiologica per una definizione precisa.

P129

MANAGEMENT DELL'OSTEONECROSI NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO PER LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA - ESPERIENZA MONOCENTRICA

S.D. Asaftei, I. Bini, R. Piana, P. Pellegrino, M.C. Rossi, E. Barisone, F. Porta, F. Fagioli

Oncoematologia Pediatrica "Città della Scienza e della Salute"

L'osteonecrosi costituisce una complicanza di forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti trattati per leucemia linfoblastica acuta (LLA); in letteratura la sua incidenza varia dall'1.6% al 17%. Presso il Centro AIEOP di Torino i pazienti con osteonecrosi vengono gestiti dall'Ambulatorio di Oncologia-Ortopedia con approccio multidisciplinare (pediatra oncologo e ortopedico oncologo) secondo un iter diagnostico-terapeutico condiviso. I pazienti seguiti per osteonecrosi sono attualmente 28 (16 maschi, 12 femmine); 23/28 avevano un'età >10 anni alla diagnosi di osteonecrosi, con localizzazione agli arti inferiori in 27 casi (13 e 15 rispettivamente uni- e multifocale). I pazienti erano arruolati 11 nel protocollo AIEOP LLA 2000/R2006 e 17 nell'AIEOP-BFM LLA 2009, il 75% dei pazienti era classificato come high-risk. Il 25% era off-therapy alla diagnosi di osteonecrosi. Confrontando il gruppo di pazienti arruolati nei due protocolli, l'incidenza di osteonecrosi è salita dal 4.3% al 7.2%, nel secondo gruppo la diagnosi di osteonecrosi è stata più precoce (nessun paziente off-therapy). La terapia comprendeva scarico articolare e antidolorifici per tutti i pazienti, vitamina D in 19, bifosfonati in 1, terapia iperbarica in 2; il 40% dei pazienti ha necessitato di chirurgia. La percentuale dei casi sottoposti a intervento è salita dal 27% al 47% nei due successivi protocolli. Tutti i pazienti hanno presentato un buon recupero funzionale. Tali dati evidenziano che l'approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare alla complicanza dell'osteonecrosi permette una diagnosi più precoce e l'utilizzo più esteso di tecniche chirurgiche mini-invasive, con miglioramento della qualità di vita.

P130

VALUTAZIONE DELL'EBMT RISK INDEX (RI) COME FATTORE PROGNOSTICO NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (HSCT) NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA: ANALISI RETROSPETTIVA DELL'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

A. Di-Gangi¹, C.M. Pini², F. Baccelli³, C. Favre⁴, G. Casazza², M. Menconi²

¹Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, ²UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, ³Università degli Studi di Pisa, Pisa, ⁴UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze

L'EBMT-RI è uno strumento consolidato per la valutazione del rischio in HSCT. Sebbene sia stato validato in bam-

bini e adulti come predittore di OS e TRM, sarebbe interessante indagare la sua correlazione con altri endpoints nel trapianto pediatrico. Abbiamo valutato 88pz<18aa affetti da ALL=51, AML=24, MDS=6, CML=5, NHL=2, al primo allo-HSCT suddividendoli secondo l'EBMT-RI in tre gruppi: basso rischio (LR=62,score0-3), intermedio (IR=19,score=4) e alto (HR=7,score>4).

Tabella 1.

Indicatore (%)	Totale	LR	IR	HR	p
OS	45.7 (88)	73.0 (86)	57.4 (52)	38.4 (37)	<0.02
DFS	40.3 (88)	46.7 (86)	53.5 (52)	38.4 (37)	0.05
Percentuale di attacco del neutrofilo a giorni < 100	38.7 (88)	44.2 (87)	33.6 (52)	34.3 (37)	0.06
Percentuale di attacco della piastrina a giorni < 100	25.7 (88)	38.9 (86)	33.8 (52)	57.3 (38)	0.06
OS a 5aa	34.8 (88)	38.1 (86)	33.3 (52)	34.3 (37)	
OS a 10aa	28.7 (88)	38.0 (87)	36.7 (52)	30.6 (38)	
Percentuale di attacco del neutrofilo a giorni < 100	48.2 (88)	46.2 (86)	48.9 (87)	36.7 (37)	<0.05
Percentuale di attacco della piastrina a giorni < 100	46.2 (88)	47.0 (86)	73.7 (52)	46.7 (37)	

Kaplan-Meier e log-rank-test sono stati applicati per stimare le probabilità di OS a 5aa,DFS e GRFS, aGVHD2-4, cGVHD,TRM ed è stato valutato il take dei PMN-PLTs dall'incidenza cumulativa che tiene conto dei rischi concorrenti e del test di Gray.I donatori,l'età del donatore/paziente,la fonte di HSC, la compatibilità AB0, il condizionamento,l'infezione-CMV e il siero-stato sono stati inclusi nella valutazione. OS e DFS sono significativamente correlate con EBMT-RI(p<0,05).L'incidenza di recidive e GRFS potrebbero essere associati anche se in maniera non statisticamente significativa(p=0,06). Gli altri endpoints non differiscono nei 3 gruppi (Tabella 1.).A causa delle dimensioni ridotte del campione,la regressione di Cox ha dimostrato solo deboli correlazioni.È possibile una correlazione tra DFS ed EBMT-RI(p=0,08), le caratteristiche dei donatori(p=0,02), la fonte di HSC(p=0,06) o compatibilità AB0(p=0,02) e tra OS e caratteristiche dei donatori(p=0,03) o EBMT-RI(p=0,047). L'esiguità del campione e la non omogeneità dei gruppi non consentono di trarre CONCLUSIONI: definitive sull'impiego dell'EBMT-RI nella stratificazione dei pazienti pediatrici;tuttavia esso non prende in considerazione nessun fattore di rischio specifico pediatrico e una sua riformulazione alla luce di tali fattori potrebbe aumentare l'utilità dello score nella pratica clinica.

P131

IMPATTO DELLA RIATTIVAZIONE DEL CMV SULL'OUTCOME DEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (TCSE) PER PATOLOGIE MALIGNI: 13 ANNI DI ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

M. Menconi¹, F. Baccelli², A. Di-Gangi³, S. Cocchiola¹,

S. Bernasconi¹, C. Favre⁴, G. Casazza¹

¹UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, ²Università degli Studi di Pisa, Pisa ³Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, ⁴UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze

L'avvento della pre-emptive-therapy ha ridotto l'incidenza di malattia da CMV(CMVD) nei pazienti sottoposti a trapianto, mentre gli effetti indiretti dell'infezione (CMVI) devono ancora essere chiariti. Abbiamo valutato gli effetti indiretti della CMVI e l'incidenza di CMVD in pazienti (<18anni) sottoposti a HSCT per neoplasie maligne tra 2003/2016. La CMVI è stata definita come l'isolamento di antigeni o genoma virale, mentre CMVD quando il rilevamento del virus è stato associato a segni o sintomi organo specifici. I pazienti sono stati classificati in base alla presenza di CMVI. Le probabilità a 5aa di OS, DFS, GRFS e infezione sono state calcolate usando il metodo Kaplan-Meier e il test log-rank. La procedura di incidenza cumulativa e il test di Gray sono stati utilizzati per valutare le differenze nella recidiva, NRM, aGVHD 2-4, cGVHD estesa (e-cGVHD), take PMNePLT (Tabella 1.).

Tabella 1.

Outcome	Global	CMVI+	CMVI-	p
Survival-free by OS	87.2 (0.05)	70.0 (0.07)	84.3 (0.07)	n.s.
Survival-free from relapse (SFR)	42.0 (0.05)	59.9 (0.08)	64.1 (0.07)	n.s.
Recidiva	24.4 (0.05)	25.1 (0.07)	24.2 (0.06)	n.s.
aGVHD	14.1 (0.04)	20.0 (0.06)	9.6 (0.04)	n.s.
cGVHD	9.7 (0.04)	6.3 (0.04)	13.1 (0.07)	n.s.
GRFS	41.4 (0.05)	35.8 (0.05)	46.4 (0.07)	n.s.
% Neutrofilici >200	93.7 (0.02)	97.5 (0.03)	91.4 (0.04)	n.s.
% PLT <100	88.7 (0.04)	83.8 (0.07)	93.4 (0.04)	n.s.
Infezioni	52.8 (0.04)	58.3 (0.06)	47.8 (0.08)	n.s.

Abbiamo incluso 92pz N=40 con diagnosi di CMVI fatta in media al giorno 39,6(28,2-51). I gruppi sono risultati omogenei per età, sesso, diagnosi, donatore e fonte di cellule staminali. Non sono risultate differenze significative per OS, DFS, infezioni, GRFS, recidiva, e per l'attecchimento di PMNePLT (p>0,05). Seppur non significativa, l'aGVHD2-4 è stata maggiore nei CMVI. Le infezioni erano leggermente più alte nel primo periodo di CMVI. La aGVHD è stata spesso preceduta da CMVI. Al contrario la e-cGVHD è stata meno frequente nei CMVI. Soltanto N=3pz hanno presentato CMVD(sintomi gastrointestinali). Nonostante le variazioni delle procedure trapiantologiche e la dimensione limitata del campione, la terapia preventiva ha determinato una drammatica diminuzione degli effetti indiretti CMV. Inoltre, aGVHD è un possibile fattore di rischio di CMVI ma non viceversa. Tuttavia, sono necessarie ulteriori prove per chiarire il ruolo di CMV nell'era moderna del trapianto pediatrico.

P132

COMPLICANZE INFETTIVE GRAVI NEI PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) ARRUOLATI NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009: INCIDENZA ED ESITO

A. Colombini, E. Brivio, E. Barisone, A. Barone, M. Cellini, V. Kiren, M. La-Spina, T. Mina, P. Muggeo, R. Mura, R. Parasole, M.C. Putti, C. Rizzari, D. Silvestri, L. Vinti, V. Conter, S. Cesaro per il GdL LLA e il GdL Infezioni

INTRODUZIONE: Le infezioni rappresentano la più frequente complicanza nei pazienti trattati per LLA.

METODI: Abbiamo analizzato le infezioni gravi (life-threatening infection, LTI) in 2055 pazienti arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL2009 da Ottobre 2010 a Dicembre 2016.

RISULTATI: 85 pazienti (4.1%) hanno presentato 90 episodi di LTI). 87 LTI erano infezioni sistemiche, di cui 40 shock settici (44.4%); 29 in fase IA, 12 in IB, 15 nei blocchi, nessuno in consolidamento, 30 in reinduzione e 4 in mantenimento. L'incidenza è risultata maggiore nei pazienti >10 anni (8.2% vs 2.8%) e nei pazienti ad alto rischio (7.4% vs 3.5% in SR e 2.7% in MR). In 66 casi (73.3%) è stato identificato un agente infettivo: 60 batteri, di cui 48 Gram- (80%). La fase Ia ha avuto una durata media maggiore nei pazienti con LTI (56 giorni vs 42 giorni). Di 1340 pazienti con informazione disponibile, 377 hanno ricevuto profilassi antibiotica (amoxicillina+a.clavulanico 73% dei casi) in fase Ia (28%) con una incidenza di LTI sovrapponibile a quella dei pazienti non in profilassi (1,3%). La letalità e la mortalità nei pazienti con LTI sono state 31,7% (27/85). È 1.3% (27/2055). La EFS e OS a 5 anni è risultata del 48.7% e 60.2%, peggiore per i pazienti HR 31.3% e 52.9%.

CONCLUSIONI: Le LTI sono risultate più frequenti nei pazienti >10 anni e trattati come HR, nelle fasi di induzione, reinduzione e dei blocchi. Le LTI si associano a EFS e OS inferiori, in particolare nei pazienti HR.

P133

SINTOMO OCULARE IN ESORDIO DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA: IL RUOLO DELL'OCULISTA

G. Robustelli, C. Piccolo, L. Fumagalli, D. Simoncini, M. Marinoni, M. Agosti

Dipartimento della Donna e del Bambino, Ospedale "F. Del Ponte", Università Insubria

Presentiamo il caso di A.E.,ragazza di 13 anni, che da circa due settimane riferiva comparsa di algie bulbari all'occhio sinistro, con minimo edema palpebrale e calo del visus a sinistra. Non altra sintomatologia rilevante associata. Veniva pertanto condotta da Specialista Oculista che riscontrava all'esame del fundus oculi sollevamento liquido maculare e parapapillare nasale associato a microemorragia intraretinica lungo l'arcata temporale superiore. Per tale riscontro la ragazza veniva inviata per esecuzioni di approfondimenti nel sospetto di emopa-

tia acuta all' esordio. Giunta alla nostra attenzione la ragazza si presentava in discrete condizioni generali. All'esame obiettivo si riscontravano cute e mucose pallide, epatosplenomegalia, assenza di diatesi emorragica in atto o interessamento focale del Sistema Nervoso Centrale. Agli esami ematici riscontro di piastrinopenia (21000/mmc), modesta leucocitosi (227300/mmc) ed anemia (8,6 gr/dL). L'analisi morfologica dello striscio di sangue periferico rilevava la presenza di circa il 70% di blasti linfoidi. Veniva pertanto posto il sospetto di leucemia linfoblastica acuta, confermato dall'analisi dell'aspirato midollare (LLA CD 10+). La rachicentesi esplorativa e l'esecuzione TC encefalo hanno permesso di escludere interessamento del Sistema Nervoso Centrale. In letteratura vengono descritte molteplici lesioni oculari che si possono riscontrare all'esordio di una leucemia acuta. Tali manifestazioni sono spesso asintomatiche e coinvolgenti per lo più il distretto retinico. Questo caso ci mostra come la ricerca ed il riconoscimento di tali lesioni, anche se spesso irrilevanti rispetto al quadro generale, può essere fondamentale per una diagnosi tempestiva.

P134

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NEL PAZIENTE PEDIATRICO: UN PROGETTO DI CAPACITY BUILDING NELLA REGIONE AUTONOMA DEL KURDISTAN IRACHENO

M. Verna¹, A. Rovelli¹, M. Canesi¹, L. Russo¹, V. Conter¹, I. Majolino¹, D. Hotman², V. Faeq², L. Rasool², D. Othman²

¹AVSI Onlus, ²Hiwa Cancer Hospital

INTRODUZIONE: Un progetto di cooperazione nato grazie alla volontà di gruppo di esperti italiani e dell'Hiwa Cancer Hospital (HCH) di Suleymaniyah, finanziato dall'Agenzia Italiana per la Cooperazione e lo Sviluppo (AICS) e supportato da due organizzazioni non governative, ICU (Istituto per la Cooperazione Universitaria) e AVSI (People for Development). **MATERIALI E METODI:** Il trapianto da donatore familiare è stato iniziato in pazienti con talassemia dopo downstaging con idrossiurea; regime di condizionamento con busulfano e ciclofosfamide. Il trapianto autologo è stato effettuato in pazienti con neuroblastoma IV stadio; regime di condizionamento con busulfano e melfalan.

RISULTATI: A partire dall'Ottobre 2016 sono stati effettuati oltre 70 trapianti adulto-bambino, tra questi ultimi 13 allogenici nella talassemia e 7 autologhi nel neuroblastoma. Nei primi la media delle cellule nucleate totali infuse è stata $18 \times 10^8/\text{kg}$, delle CD34+ $8 \times 10^6/\text{kg}$; tempo medio di attecchimento dei polimorfonucleati >500 16 giorni. 4 pazienti hanno presentato GVHD acuta grado I, 1 paziente grado II e 1 paziente grado III. Tutti i pazienti sono vivi eccetto uno che è deceduto per multi-organ failure. Negli autologhi la media delle cellule nucleate totali infuse è stata $5 \times 10^8/\text{kg}$, delle CD34+ $3 \times 10^6/\text{kg}$; tempo medio di attecchimento dei polimorfonucleati >500 17 giorni. Tutti i pazienti sono vivi eccetto uno che ha presentato una TRALI (transfusion related lung injury).

Tabella 1.

THALASSEMIA PATIENTS (matched sibling donor transplant)					
Name/Surname	TNc $\times 10^9/\text{Kg}$	PMN $\times 10^9/\text{ML}$ (Day)	PLT $\times 10^9/\text{ML}$ (Day)	GVHD (grade)	Current status
M.A.	22	15	12	0	Good conditions
A.A.	24,2	18	21	0	Good conditions
I.A.	9,2	17	23	II	Dead (multiorgan failure)
A.S.	13,5	16	13	0	Good conditions
R.H.	16,9	15	13	I	Good conditions
G.A.	12,57	12	17	I	Good conditions
Y.J.	17,4	16	14	I	Good conditions
S.S.	15,8	16	14	I	Good conditions
S.Z.	27,7	15	12	0	Good conditions
G.Y.	14,33	24	24	III	Good conditions
A.A.	21	18	11	0	Good conditions
H.R.	17,4	14	13	0	Good conditions
M.H.	22,8	17	11	0	Good conditions

NEUROBLASTOMA PATIENTS (autologous transplant)					
Name/Surname	TNc $\times 10^9/\text{Kg}$	CD34+ $\times 10^6/\text{Kg}$	PMN $\times 10^9/\text{ML}$ (Day)	PLT $\times 10^9/\text{ML}$ (Day)	Current status
J.R.	4,4	1,2	42	83	Good conditions
S.A.	9,2	1,9	14	28	Good conditions
M.Y.	7	3,3	16	35	Dead for TRALI
A.M.	8	4	13	15	Good conditions
A.E.	5,2	2,9	11	48	Good conditions
G.M.	3,6	4,8	11	17	Good conditions
A.A.	6	3,2	-	-	Good conditions

CONCLUSIONI: Questa esperienza dimostra che progetti di cooperazione internazionale possono permettere di realizzare programmi di trapianto da donatore familiare e autologo di grande impatto e in tempi molto ridotti in Paesi con risorse limitate.

P135

QUALITÀ DEL SONNO IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

D. Scarponi, G. Ercolani

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico S. Orsola Malpighi

INTRODUZIONE: In oncologia pediatrica la qualità del sonno rappresenta uno dei parametri che contribuiscono a determinare la qualità della vita dei pazienti e dei guariti. I disturbi del sonno: ipersonnia, insonnia, parasonnia e alterazione dei ritmi circadiani, compaiono sia isolati che in combinazione. In fase di trattamento essi sono legati all'ambiente di ricovero, ai farmaci (cortisonici, diuretici) ai sintomi (dolore) e allo stato di preoccupazione psicologica (ansia, tristezza). Nella fase di guarigione, l'alterazione del sonno fa riferimento ai temi tipici del reinserimento sociale: la scolarizzazione, il gruppo dei pari, le relazioni affettivo-sentimentali. Il campione. Abbiamo studiato 167 soggetti: 114 pazienti nelle prime fasi della terapia e 53 soggetti guariti, al primo follow-up dallo stop terapia. Lo strumento. Per indagare la qualità del sonno abbiamo utilizzato il Children's Depression inventory (CDI), con riferimento all'item n 16.

RISULTATI: Al CDI il 39% dei pazienti mostra un'alterazione del sonno, mentre la percentuale dei soggetti guariti con la stessa problematica è pari al 32%. In entrambi i campioni la sofferenza osserva una diversa distribuzione di genere, con maggiore incidenza nel sesso femminile.

CONCLUSIONI: Il parametro "disturbi del sonno" risulta un elemento di forte impatto nella definizione della qualità della vita dei soggetti pediatrici in oncologia, sia essi in trattamento che guariti. Lo studio indica, all'indagine psico-diagnostica e al follow-up, una significativa presenza di riferimenti alla scarsa qualità del sonno sia nei pazienti che nei guariti. Appare quindi necessario inserire tale item tra quelli idonei a formulare una corretta indagine relativa alla loro qualità di vita.

P136**L'ADOLESCENTE E IL GIOVANE ADULTO IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: VALUTAZIONE DELLA DEPRESSIONE ATTRAVERSO IL BDI-II**

I. Puglisi, S. Rossi, V. Lo-Re, M. Nardella, A. Prete, A. Pession, D. Scarponi

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico S.Orsola Malpighi

La patologia oncologica negli adolescenti e giovani adulti può contribuire all'insorgenza di stati depressivi caratterizzati dalla presenza di sintomi somatici, come modificazione dell'appetito, disturbi del sonno, perdita di energia e pessimismo. Questo lavoro, iniziato 2 anni fa, si pone l'obiettivo di valutare lo stato depressivo nei pazienti di età compresa tra i 15 e i 23 anni, al momento della diagnosi di malattia, mediante la somministrazione del Beck Depression Inventory-II. Il campione analizzato è composto da 18 pazienti, di età media pari a $16,7 \pm 2,5$, (9 maschi e 9 femmine). I risultati mostrano la presenza di sintomi disforici nel 28% del campione e la presenza di sintomi depressivi nel 28% del campione. Complessivamente, a differenza del campione normativo, in cui la sintomatologia disforica è presente nel 12% dei casi, e quella depressiva nel 4,5%, il nostro studio evidenzia una maggiore incidenza di sintomi disforici e depressivi nel campione di adolescenti e giovani adulti studiati, al momento della diagnosi. Tale dato, va considerato in relazione alla patologia e al trattamento farmacologico, che influenzano in maniera significativa i sintomi somatici valutati attraverso il test. In questa ottica è opportuno identificare in che misura tali effetti influenzano l'insorgenza della depressione e quale potrebbe essere quindi il trattamento psicologico più adeguato.

P137**SINTOMI DEPRESSIVI NEI BAMBINI E NEI PREADOLESCENTI: UN'INDAGINE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**

S. Rossi, I. Puglisi, V. Lo-Re, G. Bernardinello, A. Prete, A. Pession, D. Scarponi

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico S. Orsola Malpighi-Bologna

La malattia oncologica nei bambini e nei preadolescenti comporta lo sviluppo di distress emozionale che, se non adeguatamente contenuto, può evolvere in quadri depressivi. Obiettivo del lavoro è verificare la presenza di sintomatologia depressiva in due fasi del percorso terapeutico: alla diagnosi e al follow up al quinto anno dalla sospensione delle terapie. Per verificare tale ipotesi abbiamo utilizzato il Children's Depression Inventory su 2 campioni differenti. Il primo campione è costituito da 89 pazienti in terapia, valutati nei primi tre mesi dalla comunicazione della diagnosi. Il secondo campione è costituito da 73 soggetti in follow up. Abbiamo poi confrontato i dati ottenuti con quelli normativi presenti in letteratura, riferibili a 267 bambini sani. I risultati, allegati in tabella 1, mostrano punteggi medi al CDI: pari a 8,20 (d.s. ± 5 , 60; moda 7) nel primo campione, pari a 9, 16

(d.s. ± 5 , 62; moda 9) nel secondo campione; la popolazione di controllo esprime un punteggio medio al CDI pari a 9,36 (d.s. ± 5 , 37; moda 10). Il confronto tra i punteggi emersi al CDI nei due gruppi di pazienti valutati (alla diagnosi e al follow up) e i dati normativi della popolazione sana, non evidenzia una differenza significativa nella prevalenza di sintomatologia depressiva. Tale dato, in accordo con la letteratura, indica come la sintomatologia depressiva in oncologia pediatrica, non sia influenzata direttamente dall'evento malattia. Appare opportuno verificare quali siano i fattori protettivi dei sintomi depressivi nei pazienti studiati, al fine di orientare l'intervento psicoterapeutico.

Tabella 1. Distribuzione e frequenza dei punteggi al CDI ottenuti nei tre diversi gruppi.

Children's Depression Inventory Scores	In terapia (n=89)		Follow Up (n=73)		Dati normativi (n=267) Genitori (1987)	
	n	%	n	%	n	%
0-4	34	38	17	23	48	18
5-8	15	17	19	27	81	30
9-12	18	20	20	27	71	26
13-16	17	20	11	15	38	15
17-19	3	3	3	4	15	6
>19	2	2	3	4	13	5
Totale	89	100	73	100	267	100

P138**RACCONTI DI SABBIA: LA SAND PLAY THERAPY IN ONCOLOGIA PEDIATRICA**

M.G. Paturzo, V. Abate, S. Picazio

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

L'equipe psicologica dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" nel presente lavoro vuole evidenziare l'importanza dell'utilizzo della Sand Play Therapy in Oncologia Pediatrica come valido supporto per favorire la libera espressione di emozioni, preoccupazioni, aspettative e paure dei piccoli pazienti e delle loro famiglie. La Sand Play Therapy, (Terapia del Gioco della Sabbia), ideata da D. M. Kalf, (Kalf D.M., 1966) è uno strumento psicoterapeutico che ha avuto origine in Europa nella prima parte del ventesimo secolo. La terapia consiste nel lasciare il bambino e la sua famiglia liberi di giocare con una scatola di sabbia, figure in miniatura, personaggi, oggetti e altro materiale per il gioco, permettendo loro di mettere in scena situazioni, fantasie e sentimenti non facilmente esprimibili con le parole, ma, che attraverso la rappresentazione simbolica, arrivano a svelarsi e ad integrarsi ad un livello più consapevole. Nel reparto di Oncologia Pediatrica di Napoli la Sand Play Therapy, non viene utilizzata nella sua modalità classica, con matrice psicoanalitica, ma viene dato prevalentemente valore al gioco in sé, a ciò che comunica, alle emozioni sottese, ai contenuti che porta. Ha un elevato potere relazionale e permette di osservare le interazioni genitori-bambini, le distanze, le vicinanza, le alleanze e le somiglianze. (Pratelli M., 2012) Il gioco della sabbia aiuta lo psicologo nel fare una valutazione sugli stili comunicativi, sulle tonalità affettive andando ad individuare fragilità e risorse e a supportare le famiglie e i piccoli pazienti che si trovano ad affrontare il difficile percorso della malattia oncologica.

P139

PERCORSO DI CERTIFICAZIONE AIFA (AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO), PER LO SVOLGIMENTO DI PROTOCOLLI DI FASE I, DI UNA UNITÀ OPERATIVA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

K. Di-Leo, R. La-Cioppa, V. Libri, M. Lomiento, R. Armuzzi, E. Casadio, A. Pession, A. Prete

Azienda ospedaliero-universitaria policlinico S. Orsola-Malpighi

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'AIFA, con Determina n. 809/2015, ha stabilito i requisiti minimi per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di Fase I. Il Centro di Onco-Ematologia del Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna si è autocertificato come struttura competente. È stato attivato un percorso integrato di miglioramento continuo con lo scopo di garantire la sicurezza e il benessere dei pazienti arruolati e la corretta conduzione dello studio secondo gli standard GCP/ICH (Good Clinical Practice/ International Conference on Harmonization).

Tabella 1.

The table is a complex grid with multiple columns and rows, likely listing various clinical trial centers and their certification details. The text is too small to read accurately, but the caption indicates it is an extrapolation of Phase I self-certified structures from the Emilia-Romagna region of the national list.

Fig.1: Elenco delle Strutture di Fase I Autocertificate (estrapolazione delle strutture dell'Emilia-Romagna dall'elenco nazionale).

METODI E RISORSE: A livello aziendale è stato creato un gruppo di lavoro comprendente i rappresentanti delle unità operative coinvolte, i relativi facilitatori di qualità, i rappresentanti dei principali servizi aziendali e un assicuratore di qualità esterno. Incontri regolari coordinati dal direttore dell'U.O. ricerca e innovazione hanno portato l'implementazione delle procedure che abbracciano la gestione completa di uno studio clinico. Un audit interno da parte di un consulente qualificato ha permesso di mettere in rilievo criticità, per le quali sono state messe in atto azioni correttive e preventive.

RISULTATI: L'ufficio ispezioni GCP ha inviato due ispettori a valutare la conformità del centro rispetto alla Determina AIFA. A un primo verbale ricevuto è stato inviato un piano di miglioramento per tutte le deviazioni maggiori e minore evidenziate. Il team ispettivo ha valutato favorevolmente le misure messe in atto e ha concluso il processo ispettivo.

CONCLUSIONI: La collaborazione attiva da parte di un'Azienda Ospedaliera attraverso un apposito gruppo di lavoro è un strategia vincente per ottenere l'Accreditamento AIFA.

P140

L'USO DELLE TERAPIE ALTERNATIVE E COMPLEMENTARI IN ONCOLOGIA PEDIATRICA LA REALTÀ DEI CENTRI AIEOP

G. Zanazzo, L. Pomicino, M.G. Petris, S. Cesaro, F. Melchionda, R. Burnelli, M. Cellini, A. Barone, K. Perruccio, V. Cecinati, R. Desantis, P. Muggeo, M. Laspina, R. Mura

Gruppo Di Lavoro AIEOP Terapia Di Supporto

INTRODUZIONE: In oncologia pediatrica si sono sempre usate terapie complementari/alternative (CAM) ma nel tempo, parallelamente all'aumento delle guarigioni, si è passati da presidi della medicina popolare a presidi commerciali, sostenuti da indicazioni scientifiche seppur non conclusive. Questo studio fotografa l'uso delle CAM nell'oncologia pediatrica italiana.

RISULTATI: Arruolati 428 pazienti di 13 Centri, con leucemia/linfoma nel 63%, tumori solidi nel 37%; in terapia nel 60%, in follow up nel 40%. Il 44% usava CAM già prima della diagnosi: prodotti omeopatici (15.5%), erbe (15%), vitamine (12.5%), massaggi (10%). Durante la terapia il 31% usa CAM: erbe (14%), massaggi (11.5%), vitamine (8%); in seconda linea più che in prima linea (38% vs 25%). L'uso prevale significativamente nelle famiglie di laureati (57%) rispetto alle altre scolarità, al Nord (40%) rispetto al resto d'Italia. La conoscenza delle CAM è autonoma nel 12%, suggerita da figure non professionali nel 18%, da operatori sanitari nel 70% (35% del reparto che cura il bambino). L'utilizzo delle CAM è conosciuto dal curante nel 48%. Il 44% delle famiglie giudica le CAM molto utili; il 5% inutili, l'1% dannose. La spesa media mensile è di 64 euro, il rapporto costo/beneficio è ritenuto adeguato nell'86%.

CONCLUSIONI: Largo uso di CAM nella popolazione pediatrica prima del tumore, riduzione durante malattia. Prevalenza nelle famiglie a più elevata scolarità e residenti al Nord. Uso spesso non notificato al curante. Auspicabile che il curante affronti l'argomento CAM al momento di condividere il programma terapeutico per evitare rapporti non trasparenti e possibili effetti collaterali negativi.

P141

MUSICOTERAPIA ED ANESTESIA: STUDIO SULLA VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLA MUSICOTERAPIA SUI LIVELLI DI ANSIA PRE-ANESTESIA NELLE PROCEDURE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA IN PAZIENTI IN REGIME DI RICOVERO

F. Giordano, C. Rutigliano, B. Zanchi, G. Natile, R. Angarano, G. Arcamone, R. Daniele, F. De-Leonardis, M. Grassi, P. Muggeo, C. Novielli, T. Perillo, G. Caito, M. Massaro, C. Mastrandrea, D. Neri, V. Paganetti, A. Riefole, L. Ruggero, G. Primiceri, L. Gesualdo, N. Santoro

Apleti onlus, Università degli Studi di Bari, Scuola di Medicina

La musicoterapia è stata inserita stabilmente, dal 2013,

come trattamento complementare non farmacologico nell'approccio rivolto al sostegno psicologico del paziente oncoematologico e dei suoi familiari, adottato dall'equipe multidisciplinare (musicoterapeuta, psicologa, medici, infermieri ed anestesisti) dall'Unità Operativa Complessa di Oncologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica Ospedaliera Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico Bari. Ad essa è affidato, durante le procedure invasive, il supporto per la gestione dei sintomi e dei livelli di ansia e della paura percepite dai pazienti, per una migliore gestione del dolore, per un aumento del rilassamento e un arricchimento del ruolo sociale del bambino-paziente con conseguenze positive sulle sue relazioni. Dal 2014 sono state effettuate 984 procedure in narcosi, 934 delle quali con il supporto della musicoterapia. Nell'ultimo anno è stato condotto uno studio che ha valutato l'impatto della musicoterapia nella preparazione alle procedure dolorose in sedazione su un campione di 70 pazienti. Il disegno di ricerca ha previsto l'utilizzo della scala Y-PAS (Yale Preoperative Anxiety Scale) e si è concentrato nella fasi precedenti e successive a quella dell'anestesia alla quale i pazienti oncologici pediatrici sono sottoposti per le procedure di Agoaspirato, Biopsia Midollare e Biopsia Osteo Midollare. È stato inoltre somministrato un questionario di gradimento ai familiari al termine delle sedute e al personale al termine del progetto. I dati sono stati integrati dall'analisi qualitativa di interviste semi strutturate condotte con alcuni familiari e con il personale sanitario.

P142

L'UTILITÀ DELLA STIFFNESS EPATICA NELLA DIAGNOSI DI VOD: I RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO (ELASTOVOD) SVOLTO SU UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA E ADULTA

G. Bossù¹, F. Ravaioli², E.L. Legnani¹, R. Rondelli¹, A. Colecchia^{2,3}, R. Masetti¹, D. Festi², F. Bonifazi⁴, A. Prete¹, A. Pession¹

¹Università di Bologna, Unità di Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", Dipartimento di Pediatria, Bologna, Italia, ²Università di Bologna, Unità di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche DIMEC, Bologna, Italia, ³Università di Verona e AOVR Borgo Trento, Dipartimento di Medicina, Verona, Italia, ⁴Università di Bologna, Istituto di Ematologia "Seràgnoli", Bologna, Italia

INTRODUZIONE: la malattia veno occlusiva (VOD) è una complicanza potenzialmente fatale nei pazienti sottoposti a TCSE. Nonostante la recente revisione dei criteri diagnostici permane la difficoltà di una diagnosi precoce. **OBIETTIVI:** stabilire il ruolo della stiffness epatica (LSM) misurata con Fibroscan®, nella diagnostica e diagnostica differenziale di VOD.

METODI: dal 2014 al 2017 sono stati arruolati 98 pazienti (33 pediatrici e 65 adulti) sottoposti a TCSE autologo o allogenico, fra i 4 e i 70 anni. La LSM è stata eseguita prima del TCSE e ai giorni +9/10, +15/17,

+22/24. Per la diagnosi di VOD sono stati usati i nuovi criteri EBMT.

RISULTATI: dei 98 pazienti arruolati, 9 hanno sviluppato VOD (4 adulti, 5 pediatrici), in un periodo compreso fra i giorni +1 e +26 dal TCSE (mediana +22 giorni). Sono stati osservati valori patologici di LSM, da 9.2 kPa fino a 59.3 kPa, (v.n. <8), nei pz che hanno sviluppato VOD clinica ($p < 0.0001$) (Figura 1). Un improvviso innalzamento della LSM è stato registrato in coloro che hanno sviluppato VOD clinica ed ha preceduto la diagnosi clinica di un periodo compreso fra 1 e 6 giorni (Figura 1).

CONCLUSIONI: L'occorrenza post TCSE di valori patologici di LSM può essere correlato e precedere in modo significativo l'insorgenza dei segni e sintomi di VOD. La LSM potrebbe rappresentare un nuovo e utile strumento nella diagnosi precoce e differenziale di VOD essendo un metodo di misurazione accurato, non invasivo e facilmente eseguibile al letto del pz.

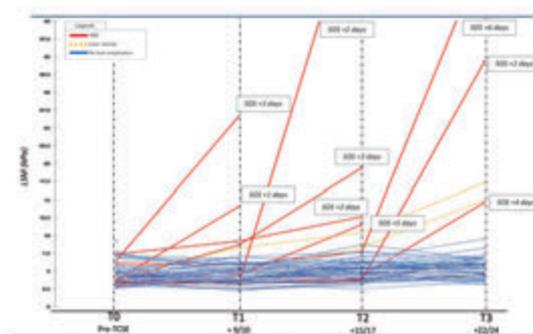


Figura 1: Variazioni dei valori di stiffness epatica. In analisi di regressione logistica: valori erano significativamente ($p < 0.0001$) associati allo sviluppo di VOD-BOE (OR: 1.994 95%CI: 1.410-2.819).

Figura 1.

P143

DETERMINAZIONE DI LINFOCITI B SWITCHED-MEMORY COME MARKER DI IPOGAMMAGLOBULINEMIA PERSISTENTE POST RITUXIMAB IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

T. Serena, A. Marzollo, M. Pillon, C. Mainardi, M. Gabelli, E. Calore, M.C. Putti, G. Basso, M. Tumino
UOC Oncoematologia Pediatrica. Azienda Ospedaliera, Università di Padova

Rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20, rappresenta una strategia terapeutica largamente impiegata nel trattamento della riattivazione da EBV post trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Effetto collaterale a lungo termine è rappresentato dall'ipogammaglobulinemia, con severità e durata variabili. Attualmente non sono noti fattori strettamente correlati con l'ipogammaglobulinemia post rituximab nei pazienti pediatrici post TCSE. Sono stati studiati 10 pazienti sottoposti a TCSE allogenico (da donatore volontario HLA-compatibile e familiare aploidentico) per patologie non oncologiche in età pediatrica, trattati con Rituximab per riattivazione da EBV. Tra i pazienti analizzati, cinque erano

affetti da ipogammaglobulinemia persistente con necessità di terapia sostitutiva, mentre i restanti pazienti presentavano normali livelli di immunoglobuline (Ig). Per definire caratteristiche cliniche e biologiche correlate all'ipogammaglobulinemia post Rituximab, sono stati raccolti i dati clinici dei pazienti ed è stata eseguita analisi citometrica delle sottopopolazioni linfocitarie dopo almeno 12 mesi dall'ultima infusione di Rituximab, oltre al dosaggio delle Ig sieriche. Non sono state evidenziate differenze tra il gruppo immunoglobuline-dipendenti e il gruppo non immunoglobuline-dipendenti relative all'intensità del condizionamento, terapia e durata dell'immunosoppressione e numero di infusioni di Rituximab. Nei pazienti Ig-dipendenti, è stata evidenziata una riduzione significativa dei linfociti B switched-memory rispetto ai valori normali di riferimento per età; viceversa i pazienti non Ig-dipendenti hanno mostrato valori nei limiti di norma. Il nostro studio, limitato dalla bassa numerosità, mostra una stretta correlazione tra numero di linfociti switched-memory e l'ipogammaglobulinemia persistente.

P144

RISULTATI DI UN PROGRAMMA DI SCREENING NEONATALE UNIVERSALE PER LA DREPANOCITOSI NEI CENTRI DI PADOVA E DI MONZA

M. Martella, G. Viola, L. Cattaneo, A. Cappellari, C. Bergamo, S. Azzena, E. Baraldi, B. Dalla-Barba, U. Trafojer, P. Corti, M. Uggeri, A. Biondi, G. Basso, C. Zorloni, P. Tagliabue, M. Bracchi, N. Masera, R. Colombatti, L. Sainati

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera, Università di Padova, Clinica di Pediatria, Università degli studi Milano, Bicocca-Fondazione MBBM, Monza, Patologia Neonatale, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliere, Università di Padova

La drepanocitosi (SCD) è una patologia ereditaria degli eritrociti causata da una mutazione puntiforme del gene HBB (variante HbS) ed è l'emoglobinopatia più diffusa al mondo. Programmi di screening neonatale (NBS) consentono di identificare precocemente i pazienti. In Italia si stima che il 6.5% della popolazione totale sia portatore di una variante dell'emoglobina e in Italia non è presente un programma nazionale di NBS universale per SCD. Le carte Guthrie sono state raccolte per i neonati (n.5439) nella nursery dei Centri di Padova e Monza e nella UTIN di Monza, dopo acquisizione del consenso. I campioni sono stati centralizzati a Padova per l'analisi HPLC; l'analisi molecolare di HBB, è stata eseguita in tutti i casi positivi o se A1<5%, come test di conferma.

Tabella 1. Risultati complessivi dello screening.

	n. neonati	Test positivi	n. neonati SCD	Neonati S portatori	Altre emoglobinopatie
Padova (PD)	2821	37 (1.27%)	3 (0.10%)	28 (0.99%)	6 (0.21%)
Monza (MZ)	2618	23 (0.88%)	1 (0.038%)	9 (0.34%)	13 (0.5%)
MZ+PD	5439	60 (1.1%)	4 (0.07%)	37 (0.68%)	19 (0.34%)

Tutti i campioni sono risultati adeguati per l'analisi.

L'incidenza di pazienti con SCD, dei portatori S e di altre emoglobinopatie sono mostrate nella Tabella 1. L'analisi molecolare ha sempre confermato i dati HPLC I risultati hanno mostrato una corretta distribuzione gaussiana per HbA e HbF (media 16,6% e 77,1%), un valore di HbA>del 6,5% nel 99% dei neonati ed un'eccellente correlazione tra i valori di HbA e HbF. L'origine etnica è stata riscontrata simile nei due centri (65% italiani, 9% di coppie miste, 26% di immigrati). I pazienti con SCD sono stati presi in carico; ai portatori di emoglobina S è stata offerta consulenza genetica alla famiglia. I dati indicano un'ottima adesione al programma, l'efficacia del sistema e la fattibilità di un programma multicentrico NBS per SCD.

P145

LA COSTRUZIONE E IMPLEMENTAZIONE DI UNA SCHEDA DI VALUTAZIONE RIABILITATIVA SPECIFICA PER I PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TUMORE

M. Morri, M. Barbieri, G. Pittorru, A. Perna, M. Peranzoni, F. Picone, P. Ciullini, S. Fiscon, N. Orsini, D. Panzeri, L. Rizzato, S. Breggiè, C. Pellegrini, R. Sensi, M. Sarzana, M. Esposito, R. Gasparini, E. Giugiario, F. Ricci, F. Rossi, M. Ferrarese, L. Longo, M. Coppo, V. Recchiuti, R. Casalaz, S. Giraud

Istituto Ortopedico Rizzoli

OBIETTIVI: La necessità di un recupero motorio ottimale è un'esigenza sempre più consistente nei pazienti oncologici in cui il tasso di sopravvivenza è migliorato negli ultimi anni. Lo scopo del presente lavoro è la costruzione di un adeguata scheda di valutazione delle abilità motorie specifica per i pazienti pediatrici con diagnosi di tumore osseo, del sistema nervoso centrale o di leucemie.

METODO: sono stati costituiti 3 team multi professionali coinvolgendo figure professionali di diversi centri oncologici del territorio nazionale. In una prima fase ogni gruppo ha condotto una revisione della letteratura attraverso l'utilizzo di parole chiave su PubMed. Sono stati selezionati gli articoli in cui venivano descritti gli outcome funzionali considerati e i relativi strumenti di misura utilizzati. In una seconda fase, attraverso un lavoro di gruppo, ci si è confrontati sui risultati ottenuti.

RISULTATI: gli strumenti di misura utilizzati più di frequente erano 3 per i tumori del SNC in 13 articoli selezionati, 6 per le leucemie in 24 articoli e 5 per i tumori ossei in 32 articoli. Sulla base della ricerca condotta e dell'esperienza clinica i gruppi hanno costruito 3 schede di valutazione specifiche per ogni ambito e comuni a tutti i centri. Attualmente è in corso la fase di implementazione che prevederà un momento di verifica conclusivo.

CONCLUSIONI: la costruzione e implementazione di schede di valutazione degli esiti funzionali condivise tra i centri di trattamento dei pazienti oncologici pediatrici è un prerequisito indispensabile per la costruzione di percorsi riabilitativi ottimali.

P146**LA VALUTAZIONE DEGLI ESITI MOTORI DEL TRATTAMENTO PER TUMORE OSSEO IN ETÀ PEDIATRICA**

M. Ferrarese, F. Rossi, G. Zucchetti, S.D. Asaftei, D. Bazzano, F. Fagioli

Università degli Studi di Torino

INTRODUZIONE: Il trattamento chirurgico dei tumori ossei in età pediatrica spesso causa limitazioni fisiche, che incidono significativamente sulla qualità della vita dei pazienti. La valutazione riabilitativa è fondamentale per strutturare il trattamento, tuttavia, la letteratura riporta una notevole eterogeneità negli strumenti utilizzati, che spesso risultano inadeguati a individuare le problematiche funzionali di questa popolazione.

OBIETTIVI: Strutturare una scheda di valutazione degli esiti motori e verificarne sensibilità, applicabilità, criticità e punti di forza.

MATERIALI E METODI: La scheda comprende misurazione antropometrica, esame articolare e della forza muscolare degli AAIL, valutazione del dolore, della simmetria di carico in stazione eretta, della cicatrice, della resistenza e della velocità del cammino, delle abilità funzionali, del tempo di mantenimento dell'equilibrio monopodalico. La scheda è stata testata su 7 bambini, sottoposti a trattamento chirurgico per tumore osseo degli AAIL.

RISULTATI: La scheda di valutazione creata risulta sensibile nella rilevazione dei principali aspetti da indagare al fine di impostare un piano di trattamento riabilitativo personalizzato. La numerosità dei parametri indagati ha permesso di individuare importanti relazioni, come, a esempio, tra qualità della cicatrice, numero di interventi nella stessa sede e prurito o tra localizzazione della lesione e ROM. Le abilità funzionali sono risultate ridotte in tutti i pazienti. Il principale limite della scheda è il tempo di somministrazione; altre criticità e punti di forza sono stati individuati per migliorare la scheda.

CONCLUSIONI: e sviluppi futuri: Sulla base dei limiti rilevati, si propone di modificare la scheda e aumentare la numerosità campionaria, per generalizzare maggiormente i risultati.

P147**VALUTAZIONE MOTORIA DELL'ATASSIA RESIDUA IN BAMBINI/ADOLESCENTI AFFETTI DA TUMORE CEREBRALE IN FASE SUB-ACUTA E CRONICA**

L. Longo, F. Rossi, G. Zucchetti, F. Ricci, D. Bertin, D. Bazzano, F. Fagioli

Università degli studi di Torino

INTRODUZIONE: Le neoplasie del SNC rappresentano i tumori solidi più frequenti in età pediatrica. La semeiotica neuromotoria in fase subacuta si differenzia in base al sito di lesione ed alla tipologia di trattamenti effettuati. Uno dei segni motori peculiari di questa patologia è l'atassia. In letteratura sono riportate 3 scale per valutare l'atassia nella popolazione di interesse: la Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA),

l'International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) e la Brief Ataxia Rating Scale (BARS). Non sono presenti studi comparativi di questi 3 strumenti.

OBIETTIVI: Valutare l'impatto dell'atassia sulle funzioni motorie di un gruppo di soggetti con tumore della fossa cranica posteriore in fase subacuta.

Individuare lo strumento di valutazione più sensibile nella popolazione considerate.

METODI: Campione composto da 16 bambini/adolescenti (età media 10,4 aa) affetti da tumore della fossa posteriore in fase sub-acuta e cronica (range di distanza dall'intervento: da 3 mesi a 7 anni). Valutazione riabilitativa videoregistrata effettuata tramite la somministrazione delle scale SARA, ICARS e BARS. Attribuzione dei punteggi e analisi qualitativa delle funzioni indagate effettuata da 2 terapisti.

RISULTATI: Gli ambiti maggiormente deficitari sono risultati essere cammino, statica eretta, diadococinesie, grafomotricità e funzioni cinetiche degli arti inferiori.

La scala ICARS è risultato essere lo strumento più sensibile nella valutazione dell'atassia nel gruppo di soggetti considerato in quanto offre un'analisi quali-quantitativa completa del disturbo.

CONCLUSIONI: Gli sviluppi futuri saranno un ampliamento della casistica e una rivalutazione a un anno di distanza del campione.

P148**MISURABILITÀ DELLE TERAPIE NON FARMACOLOGICHE IN AMBIENTE OSPEDALIERO, UNO STUDIO SU PAZIENTI PEDIATRICI ONCOLOGICI E CRONICI NON ONCOLOGICI**

F. Leo, G. Morri, S. Loffredo, D. Scarponi

Azienda Ospedaliero, Universitaria Policlinico Sant'Orsola Malpighi

È ormai confermata la necessità di affiancare al trattamento farmacologico dei pazienti pediatrici ospedalizzati gli interventi terapeutici di tipo non farmacologico (TNF). Essi hanno lo scopo di supportare il bambino durante l'ospedalizzazione, incrementandone il livello di benessere psicofisico e la qualità di vita percepiti. Tra le terapie non farmacologiche erogate nella nostra Unità Operativa di Pediatria a partire dal 2000, la giocoterapia e l'arteterapia in gruppo consentono uno spazio di parola e di riflessione sullo stato emotivo dei pazienti oncologici e cronici non oncologici durante l'ospedalizzazione. Lo studio attuale si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia di tali tecniche e di osservare l'eventuale differenza d'efficacia tra le attività in relazione alla tipologia di paziente (oncologico, cronico non oncologico) e al genere, attraverso la griglia osservativa Non Pharmacological Therapy Experience Scale (NPT-ES di Muñiz R., Olazarán J., Povera S., Lago P. e Peña-Casanova J.), compilata da un osservatore che affianca il conduttore di gruppo. Il campione (n=89; F=43, M=46) è composto da pazienti oncologici (n=38; F=18, M=20) e pazienti cronici non oncologici (n=51; F=25, M=26) che hanno partecipato a gruppi di arteterapia (n=33) e a gruppi di giocoterapia (n=56), condotti in regime di ricovero, in onco-

logia e in pediatria specialistica della stessa Unità Operativa. Le osservazioni, raccolte nel periodo gennaio-marzo 2018, confermano l'efficacia di entrambe le attività, prevalentemente per gli item partecipazione e piacere, in entrambe tipologie di pazienti, senza differenze di genere, suggerendo l'importanza della loro realizzazione e la fattibilità della loro misurazione.

P149

FATTORI DI RISCHIO DI RICOVERO IN TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA E OUTCOME IN PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI SENZA STORIA DI TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI: ESPERIENZA MONOCENTRICA

F. Sperotto, E. Zattarin, E. Carraro, A. Contin, M. Cattelan, D. Massano, M.G. Petris, A. Pettenazzo, G. Basso, A. Amigoni, M. Pillon

UOSD Terapia Intensiva Pediatrica, Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Statistiche

INTRODUZIONE: Nonostante il miglioramento delle cure nelle ultime decadi, il paziente oncoematologico non sottoposto a trapianto di cellule staminali (non-TCSE) rimane un paziente ad alto rischio di complicanze che possono richiedere il ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica (TIP).

OBIETTIVI: Valutare l'incidenza di ricovero in TIP dei pazienti oncoematologici non-TCSE, così come l'outcome e i fattori di rischio mortalità-correlati.

MATERIALI E METODI: Tutti i pazienti oncoematologici non-TCSE ≤ 18 anni ricoverati in TIP dal 1998 al 2015 sono stati inclusi nello studio. Le variabili demografiche e cliniche pre-ricovero e durante il ricovero sono state valutate tramite analisi univariata e multivariata.

RISULTATI: Di 3238 pazienti oncoematologici non-TCSE ospedalizzati, 63 (2%) hanno necessitato di ricovero in TIP. Il 70% presentava neoplasie ematologiche maligne; la maggioranza era in fase terapeutica di induzione (57.1%). Le cause principali di ricovero in TIP sono state l'insufficienza respiratoria acuta (36.5%), la presenza di stato settico (20.6%) e il decadimento neurologico (12.7%). La mediana dei giorni di ricovero è risultata 5 giorni (5-107). Il tasso di mortalità a 90 giorni dal ricovero è risultato 30.5%. All'analisi multivariata, i fattori di rischio mortalità-correlati sono risultati la presenza di insufficienza renale acuta (IRA) pre-ricovero ($p < 0.001$) o durante il ricovero ($p = 0.031$), la necessità di massaggio cardiaco esterno ($p = 0.007$) e la presenza di coagulazione intravasale disseminata (CID, $p = 0.0158$).

CONCLUSIONI: Un numero relativamente esiguo di pazienti oncoematologici non-TCSE richiedono un ricovero in TIP, ma il tasso di mortalità rimane alto. I fattori di rischio principali di mortalità sono l'IRA, la disfunzione cardiaca e la CID.

P150

REDATTORI IN CORSIA

A. Gelsomino, C. Gentile, R. Quagliariello, A. Camelio,

R. Capasso

AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psiconcologia, Federazione Associazioni Volontariato Oncologia F.A.V.O., Associazione Campana Do.NO, Dolore-NO

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Le malattie oncologiche sono oggetto, negli ultimi decenni, di trattamenti multidisciplinari che ne hanno migliorato la prognosi (Clerici, 2011). È importante riconoscere quelli che sono i bisogni dei pazienti, non esclusivamente medici, ma anche psicologici e sociali. Riprendendo l'attività editoriale "GLOBEMON" (Pinto, Camera *et al.*, 2006), svoltasi presso l'ospedale Pausilipon di Napoli, nasce il "CORRIERE DEL PAUSILIPON", un progetto di tipo creativo-espressivo che attraverso la preparazione di un giornalino ha l'obiettivo di favorire l'adattamento al contesto ospedaliero, la socializzazione, l'integrazione, la progettualità e facilitare l'espressione del vissuto emotivo.

MATERIALI E METODI: Il progetto si rivolge a pazienti oncologici pediatrici ricoverati nei reparti di oncologia, ematologia e DH dell'ospedale e prevede le seguenti fasi coordinate da psicologhe: gestione di aree di spazio comune e materiali di consumo, discussioni di gruppo finalizzate alla definizione di un obiettivo condiviso, assegnazione di ruoli, uso filtrato di una mailing-list e dei social network, strutturazione di una versione on-line del giornalino.

RISULTATI E CONCLUSIONI: Dall'attuazione di tale progetto ci si aspetta: condivisione all'interno del gruppo del vissuto di malattia ed esperienze legate all'ospedalizzazione, sviluppo delle competenze di ciascuno, riflessioni su modalità di reinserimento sociale. Tuttavia, è possibile riscontrare fra le potenziali difficoltà la discontinuità delle presenze dei pazienti dovuta ai differenti piani terapeutici. Pertanto quest'ultimo aspetto può essere gestito attraverso l'utilizzo dei social in modo adeguato e filtrato. Il giornalino si presenta dunque come un'attività utile per far emergere quelle problematiche da tenere in considerazione durante il percorso terapeutico.

P151

INTERVENTI ASSISTITI CON GLI ANIMALI IN DH/REPARTO E A DOMICILIO DEL PAZIENTE-PROGETTO IAA "COCCOLE PELOSE"

M. Blazina, C. Giugno, G. Donà, C. Pizzato, S. Martellosi, P. Grotto

Ospedale Regionale "Cà Foncello", Pediatria di Treviso, UOS Ematologia Pediatrica

Il Progetto IAA, ideato per l'UOC di Pediatria, è nato prioritariamente per potersi affiancare alle terapie oncologiche rivolgendosi, quindi, a quei pazienti che intraprendono un percorso di cura lungo e difficile, nell'intento di migliorare la qualità della vita e il grado di benessere del bambino. Gli interventi realizzati contribuiscono al benessere psicologico dei pazienti e facilitano il raggiungimento di obiettivi educativi e terapeutici, come si evince dalle osservazioni raccolte durante il percorso di cura. Vengono confermate, inoltre, le peculiarità e le validità espresse in materia di IAA: la presenza del cane risveglia

l'interesse di chi ne viene a contatto, catalizza la sua attenzione, grazie all'instaurazione di relazioni affettive e canali di comunicazione privilegiati con il paziente, stimola energie positive distogliendolo o rendendogli più accettabile il disagio di cui è portatore. Alcune recenti esperienze condotte in Italia su bambini ricoverati in reparti pediatrici nei quali si è svolto un programma di Attività Assistite con gli Animali, dimostrano che la gioia e la curiosità manifestate dai piccoli pazienti durante gli incontri con l'animale consentono di alleviare i sentimenti di disagio dovuti alla degenza, tanto da rendere più sereno il loro approccio con le terapie e con il personale sanitario. Le attività ludiche e ricreative organizzate in compagnia e con lo stimolo degli animali, il dare loro da mangiare, il prenderli in braccio per accarezzarli e coccolarli hanno lo scopo di riunire i bambini, farli rilassare e socializzare tra loro in modo da sollecitare contatti da mantenere durante il periodo più o meno lungo di degenza, migliorare, cioè la qualità della loro vita in quella particolare contingenza.

P152

IMATINIB NEL TRATTAMENTO DELLA BRONCHIOLITE OBLITERANTE DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE ESPERIENZA MONOCENTRICA

M. Faraci¹, S. Giardino¹, M. Leoni¹, D. Girosi², R. Olcese², E. Ricci³, E. Lanino¹

¹Unità Trapianto, Dipartimento di Pediatria ed Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, ²Unità di Pneumologia Pediatrica. Istituto G. Gaslini, ³Clinica Pediatrica, Università di Genova. Istituto G. Gaslini

INTRODUZIONE: La Bronchiolite obliterante (BO) rappresenta la manifestazione clinica dell'interessamento polmonare della GvHD cronica; la prognosi è spesso grave e solo la terapia corticosteroidea ha un livello di raccomandazione A-B. Abbiamo valutato l'outcome dei pazienti trapiantati dal 2000 al 2017 presso l'Istituto G. Gaslini che dopo aver sviluppato BO siano stati trattati o meno con Imatinib.

PAZIENTI E METODI: Nel periodo 2000-2006, 11 pazienti, con età mediana 7,8 anni, non hanno ricevuto Imatinib per la BO, mentre tra il 2005 e il 2017 in 14 casi, con età mediana 8,1 anni, è stato somministrato Imatinib. In tutti i casi la GvHD cronica aveva score 3 con interessamento polmonare; tutti avevano ricevuto steroide associati ad inibitore della calcineurina. Il dosaggio mediano dell'Imatinib è stato di 100 mg/m²/die, in associazione ad azitromicina e montelukast.

RISULTATI: Degli 11 pazienti non trattati con Imatinib, 9 (82%) sono deceduti per cause trapianto-correlate e con BO in atto; mentre nel gruppo dei 14 pazienti trattati con Imatinib, soltanto 2 (14%) sono deceduti per GvHD cronica polmonare. La durata mediana della terapia con Imatinib è stata di 4 anni (0.3-7.1 anni); saltuariamente si sono manifestati edemi periferici, risoltisi dopo la temporanea sospensione del farmaco.

CONCLUSIONI: Nella nostra esperienza Imatinib si è dimostrato efficace e privo di effetti collaterali rilevanti

nel trattamento della BO, contribuendo a ridurre la letalità secondaria a questa grave manifestazione della GVHD cronica.

P153

ERYTHEMA DYSCHROMICUM PERSTANS E SPLENOMEGALIA IN UN ADOLESCENTE

E. Galea¹, E. Stefanelli², D. Concolino², C. Consarino¹

¹SOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro, ²Pediatria Universitaria, Università Magna Graecia di Catanzaro

L'Erythema Dyschromicum Perstans (EDP) è una dermatosi rara acquisita e cronica, caratterizzata da macule iperpigmentate di varie dimensioni su tronco, viso ed estremità, asintomatica e progressiva. Sebbene l'eziologia dell'EDP non sia chiara, possono concorrere fattori genetici coinvolgenti geni del sistema maggiore di istocompatibilità o ambientali quali farmaci, endocrinopatie, epatiti ed infezioni da HIV. A.G. è un ragazzo di 15 anni che giunge alla nostra osservazione per splenomegalia e comparsa di macule iperpigmentate diffuse al tronco ed ai quattro arti lievemente pruriginose.



Figura 1.

La famiglia riferisce un'anamnesi patologica remota negativa per patologie sistemiche, uno sviluppo psicomotorio ed un accrescimento staturale-ponderale nella norma. In anamnesi prossima, nel mese precedente, episodio infettivo caratterizzato da febbre e faringodinia della durata di tre giorni risolti senza somministrazione di farmaci. All'obiettività clinica presenza sulla cute di numerosi elementi grigio-brunastri maculari di forma ovalare e subcentimetrici, diffusi su tutta la superficie corporea con concomitante presenza di modesta splenomegalia confermata all'esame ecografico. Le indagini umorali evidenziano una modesta linfocitosi assoluta, una modesta ipertransaminasemia ed una virologia per EBV IgM/IgG positiva. La biopsia cutanea di uno degli elementi descritti mostra numerosi melanofagi nel derma papillare allineati in parallelo all'epidermide, quadro compatibile con diagnosi di EDP. Il nostro orientamento diagnostico è di un'epatite EBV IgM positiva concomitante ad EDP. La peculiarità del caso riguarda la possibilità di associazione tra epatite da EBV ed EDP, associazione non ancora descritta in letteratura. Attualmente il

paziente è in follow-up clinico ed ematologico per persistenza dell'EDP e sierologia positiva EBV IgM.

P154

UTILIZZO DI ISAVUCONAZOLO IN ETÀ PEDIATRICA

N. Decembrino¹, K. Perruccio², A. Colombini³, L. Bettini³, S. Boghen¹, P. Villani⁴, D. Molinaro⁴, M. Zecca¹, S. Cesaro⁵

¹Oncoematologia Pediatrica IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, ²Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera di Perugia, ³Oncoematologia Pediatrica Clinica pediatrica, Università Milano Bicocca, Fondazione MBBM Monza, ⁴Farmacocinetica clinica IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, ⁵Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

INTRODUZIONE: Isavuconazolo è un nuovo triazolo ad ampio spettro, attivo contro Candida, Aspergillus, Criptococco e Mucorales, disponibile in formulazione endovenosa e orale. La lunga emivita ne consente la mono-somministrazione, previa loading dose. Il profilo di sicurezza è buono, le interazioni inferiori agli altri azoli; la formulazione e.v. non contiene ciclodestrina. Nell'adulto è approvato nel trattamento di aspergillosi invasiva e mucormicosi. In età pediatrica l'uso è off-label. **OBIETTIVI:** Riportare i primi casi pediatrici trattati con Isavuconazolo.

RISULTATI: Sono stati trattati 9 pazienti in 3 centri AIEOP (Pavia, Perugia, Monza), età media 13 anni (range 5-18): 5 LLA, 3 LMA, 1 MDS. Sei pazienti erano stati sottoposti a TCSE. In tutti i pazienti Isavuconazolo è stato usato per trattamento di infezione fungina invasiva breakthrough (4 proven, 4 probable, 1 possibile sec. EORTC), 5 a localizzazione polmonare, 2 epatica e 3 seni+SNC. In 7 casi Isavuconazolo è stato somministrato per fallimento del precedente trattamento (3 AmB, 3 Vori), in 2 pazienti in prima linea. In 2 pazienti Isavuconazolo è stato usato in combinazione, con Caspofungina e Amfotericina. Di 3 pazienti è disponibile il TDM: media Cmin 4,17mg/L; media Cmax 5,41mg/L. Quattro pazienti hanno presentato una risposta completa al trattamento, 3 parziale (l'infezione si è mantenuta stabile), 2 pazienti non hanno risposto. Un solo paziente ha presentato incremento della creatinina e degli enzimi epatici in corso di terapia, con risoluzione alla sospensione temporanea del farmaco.

CONCLUSIONI: Isavuconazolo è un trattamento promettente e verosimilmente sicuro anche in età pediatrica; maggiori dati occorrono per verificarne l'efficacia.

P155

IL GIOCO TERAPEUTICO E "IL GALATEO DELLA SOFFERENZA" IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

E. Passaro, B. Capaci, D. Scarponi, A. Pession
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi

In un luogo dove la dimostrazione è sospesa perché il suo contenuto non deve essere troppo spesso ribadito e il suo

referto solennizzato poiché immobilizza le possibilità di reazione, la persuasione diventa parte integrante della cura, intesa come terapia integrata medica e psicologica: giochi, parole e silenzi invalicabili. Le venti osservazioni condotte sulle attività di gruppo di sessanta pazienti tra i 2 e gli 11 anni, nel reparto di oncologia pediatrica tra gennaio e marzo 2018, hanno mostrato come esistano un tempo, un luogo e una narrazione della malattia paralleli rispetto al tempo, al luogo e alla narrazione esterni. Nella comunicazione in oncologia pediatrica prevalgono le figure della comunione: l'enallage della persona, cioè il "noi" inclusivo e motivante, sostituisce la prima e la seconda persona singolari. Il dialogo sulla malattia spesso è solo inter pares, con chi si crea e si conferma un passato condiviso. I bambini dissimulano: non per negare la malattia, ma per negare di essere malati, per opporsi, cioè alla patologizzazione della loro vita. Si conferma così l'importanza di un gruppo analitico in cui la malattia, parola non evocabile, silenzio intransitivo, viene espressa nel gioco terapeutico canalizzatore della comunicazione esclusa dal mondo verbale. Il galateo della sofferenza dei bambini ci insegna che la loro argomentazione seppure senza voce è risposta alla sofferenza, all'ossessione di quando ci si ripete: "non posso perché sono malato". Così la malattia si inabissa nell'universo del non detto mentre i bambini continuano a giocare.

P156

NUOVA VARIANTE NEL GENE DNAJC21 IN PAZIENTE CON UN QUADRO CLINICO DI INSUFFICIENZA MIDOLLARE

S. Russo¹, L. Strocchio², G.M. Milano², S. Genovese¹, V. Alesi¹, S. Loddo¹, V. Orlando¹, A. Novelli¹, V. Lanari¹, R. Capolino³, F. Locatelli²

¹Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ²Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genetica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ³Dipartimento di Genetica medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

Le insufficienze midollari costituzionali sono disordini geneticamente e fenotipicamente eterogenei, la cui definizione diagnostica si basa sulla combinazione di caratteristiche cliniche, limitati test diagnostici specifici e sulla conferma molecolare mediante sequenziamento genico, quando il sottostante difetto genetico è noto. Spesso, tuttavia, queste condizioni presentano fenotipi simili e un'espressività variabile, rendendo complesso il processo diagnostico. L'avvento delle tecniche di next-generation sequencing (NGS) ha rivoluzionato la possibilità di identificare nuovi geni coinvolti nella patogenesi di molti difetti ereditari, tra cui le insufficienze midollari costituzionali. Descriviamo il caso di una bambina di 18 mesi, nata da genitori consanguinei, con quadro di insufficienza midollare trilineare, associato a marcata iposomia, ritardo delle acquisizioni motorie e anomalie morfologiche (capelli a basso impianto, restringimento bifrontale, sinofrosi, anomalie dell'arco aortico). L'analisi di SNP array ha identificato blocchi di omozi-

gosità intersparsi nel genoma (Long contiguous stretches of homozygosity, 5.97%). Al fine di studiare il contenuto genico di queste regioni, è stata eseguita l'analisi di Exome Sequencing che ha evidenziato una nuova variante non senso in omozigosi nel gene DNAJC21, coinvolto nella maturazione della subunità ribosomiale 60S (NM_194283.3:c.192G>A). Tale variante a livello proteico determina la formazione di un codone di stop prematuro (p.Trp64Ter), generando una proteina tronca. La stessa variante è stata riscontrata in eterozigosi nella madre.

CONCLUSIONI: l'interazione tra SNP array e NGS ha permesso di identificare una nuova variante non senso in omozigosi nel gene DNAJC21, le cui mutazioni sono state recentemente descritte in pazienti con caratteristiche fenotipiche suggestive per sindrome di Shwachman-Diamond e negativi per mutazioni del gene SBDS.

P157

IL MICROBIOTA INTESTINALE COME FATTORE DI RISCHIO DELLO SVILUPPO DI AGVHD GASTROINTESTINALE IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

D. Zama¹, E. Biagi², S. Rampelli², S. Turroni², P. Brigidi², C. Consolandi³, M. Severgnini³, E. Landi¹, G. Bossù¹, M. Carella⁴, P. Merli⁵, N. Decembrino⁶, M. Zecca⁶, S. Cesaro⁷, M. Faraci⁸, A. Prete¹, F. Locatelli^{5,9}, A. Pession¹, M. Candela², R. Masetti¹

¹U.O. Pediatria-Pession, Dipartimento della salute della donna del bambino e delle Malattie Urologiche, Azienda Ospedaliera-Universitaria S.Orsola-Malpighi, Bologna, ²Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, ³Istituto di Tecnologie Biomediche-Consiglio Nazionale delle Ricerche, Milano, ⁴Istituto di Ematologia L.e A. Seragnoli, Azienda Ospedaliera-Universitaria S.Orsola-Malpighi, Bologna, ⁵Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁶Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁷Oncoematologia Pediatrica, Policlinico "G.B. Rossi", Verona, ⁸Centro Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁹Università di Pavia, Pavia

INTRODUZIONE: La relazione tra il microbiota intestinale (MI) e l'insorgenza di aGvHD è stata recentemente ipotizzata, ma le osservazioni sperimentali, specialmente in pediatria, sono ancora scarse e coinvolgono piccole corti di pazienti.

SCOPO: Di questo studio è stato quello di valutare le traiettorie di ricostruzione del MI in 36 pz pediatriche sottoposte a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) al fine di valutare il ruolo predittivo di specifici profili batterici nell'insorgenza di aGvHD.

METODI: Dal 2012 al 2016 sono stati arruolati 36 pz pediatrici (20 M, età mediana:8.4 anni) sottoposti a TCSE. I campioni di feci sono stati raccolti in 3 momenti: prima del TCSE, all'attecchimento e 30giorni dopo il TCSE. Cambiamenti nella composizione del MI sono stati studiati tramite sequenziamento del rRNA 16s.

RISULTATI: I pz che hanno sviluppato aGvHD gastrointestinale, possedevano un profilo disbiotico del MI pre-TCSE caratterizzato da: aumentata biodiversità interindividuale (P=0.001), ridotto contenuto in Blautia (p=0.046) e aumento di Fusobacterium (p=0.01) [Figura 1]. Inoltre lo studio delle traiettorie di ricostruzione ha evidenziato che al momento dell'attecchimento, I pazienti con aGvHD II-IV avevano un profilo specifico con una maggiore concentrazione di Bacteroides (P=0.050).

CONCLUSIONI: Nonostante la complessità di questo studio in termini di variabili confondenti, è stato possibile identificare nei pazienti pediatrici un profilo ecologico del MI prima dell'attecchimento e all'attecchimento associato allo sviluppo di aGvHD. In particolare, questo studio conferma che una ridotta abbondanza di Blautia, batterio simbiotico produttore di acetato (acido grasso a corta catena con attività immunoregatorie) è potenzialmente in grado di favorire la genesi di aGvHD(1).



Figura 1.

P158

INFEZIONE FUNGINA INVASIVA DISSEMINATA CON INTERESSAMENTO RENALE BILATERALE: DUE CASI DI LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

E. Landi¹, D. Zama¹, F. Melchionda¹, T. Belotti¹, M.E. Cantarini¹, E. Facchini¹, E. Legnani¹, R. Masetti¹, B. Rivalta¹, R. Rondelli¹, F. Vendemini¹, V. Di-Natale¹, F. Carfagnini², F. Tumietto³, A. Prete¹, A. Pession¹

¹UO Pediatria-Pession, Dipartimento della salute della donna del bambino e delle Malattie Urologiche, Azienda Ospedaliera, Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna, ²Radiologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna, ³Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna

Le infezioni fungine invasive (IFI) rappresentano una grave complicanza durante il trattamento per leucemia acuta linfoblastica (LAL). Descriviamo qui due casi di IFI disseminate con localizzazione renale. Il primo paziente (M;9aa) ha presentato durante la fase di induzione IFI disseminate con localizzazioni polmonari di aspetto tipico, cutanee e renali multiple bilaterali (Figura 1). L'infezione è stata documentata dal riscontro di ife (colorazione PAS) su biopsia renale e positività di

Galattomannani su siero e BAL e 1,3-Beta-D-Glucano su siero. Il secondo paziente (M;16aa) ha presentato infezione fungina disseminata con localizzazioni polmonari di aspetto tipico, associate a lesioni cutanee, encefaliche, pancreatiche, una tiroidea e multiple e bilaterali localizzazioni renali. Gli esami eseguiti hanno mostrato positività ai Galattomannani su siero e al 1,3-Beta-D-Glucano su siero. In entrambi i casi il coinvolgimento secondario renale si è presentato in assenza di clinica specifica e con funzione renale conservata. Entrambi i pazienti sono stati trattati in monoterapia con Voriconazolo, regolato sulla base del monitoraggio dei suoi livelli plasmatici (TDM:1-5microg/mL). Nonostante un iniziale aumento dimensionale con sviluppo esofitico extrarenale, abbiamo osservato una evoluzione cistica nel primo paziente e una progressiva risoluzione delle lesioni renali nel secondo paziente. Le lesioni renali hanno mostrato un'evoluzione più lenta rispetto alle altre localizzazioni. Attualmente entrambi i pazienti sono vivi, rispettivamente dopo 8 e 7 mesi, ed hanno ripreso il loro percorso terapeutico continuando tuttora terapia con Voriconazolo. In conclusione la terapia prolungata e attentamente monitorata con Voriconazolo si è dimostrata efficace nel controllare le localizzazioni renali multiple di IFI.

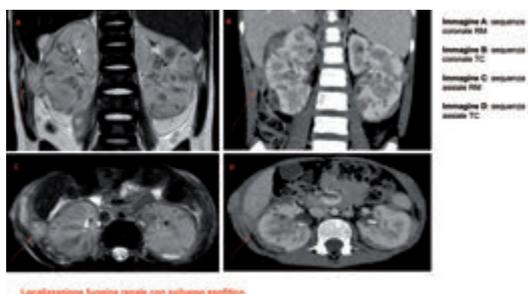


Figura 1.

P159

WHOLE LUNG IRRADIATION: REVISIONE DELLA LETTERATURA

L. Ronchi¹, I. Ammendolia¹, M.E. Abate³, A. Prete², A.G. Morganti¹, S. Cammelli¹, A. Pession²

¹Dipartimento di Radioterapia, Università di Bologna, Ospedale S. Orsola, Bologna, ²UO Pediatria-Pession, Dipartimento della salute della donna del bambino e delle Malattie Urologiche, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Orsola-Malpighi, ³Divisione di chemioterapia, Istituti Ortopedici, Rizzoli

Whole Lung Irradiation (WLI) rappresenta uno standard terapeutico per pazienti con metastasi polmonari da Sarcoma di Ewing anche se l'efficacia di questo trattamento ancora non è chiara. Obiettivi del nostro studio sono: valutare la tossicità di WLI in pazienti con Sarcoma di Ewing e Osteosarcoma, definire la sopravvivenza (OS) e la sopravvivenza libera da malattia. È stata eseguita una revisione sistematica degli studi basati su una irradiazione polmonare bilaterale eseguita con inten-

to profilattico o terapeutico. Sono stati considerati studi in cui WLI è stata combinata ad altri trattamenti come chirurgia e chemioterapia. Sono stati considerati solo articoli in lingua inglese. Attraverso una ricerca su PubMed a ed un processo di selezione di articoli, 14 studi sono stati identificati. Tutti gli studi eccetto uno hanno analizzato la tossicità. I dati concernenti la tossicità sono disponibili per 640 pazienti. La polmonite di Grado 3 si è verificata in 12 pazienti (1.8%). Tossicità di Grado 2-3 è stata principalmente riscontrata in pazienti che hanno ricevuto un sovradosaggio di radioterapia, chirurgia toracica o chemioterapia (CHT). Il fumo rappresenta un ulteriore fattore che aumenta la tossicità dopo WLI. Non è stato riscontrato un impatto di WLI sulla sopravvivenza negli studi analizzati. Nei pazienti trattati con WLI la percentuale di tossicità severa è inferiore al 2%. La tossicità aumenta se WLI è combinata con CHT, chirurgia o boost di radioterapia. Avvisare i pazienti di smettere di fumare può ridurre la tossicità. Nuove strategie dovrebbero essere considerate per prevenire o trattare metastasi polmonari in questi pazienti.

P160

VALUTAZIONE DINAMICA DELLA COMPONENTE CISTICA E DELLE TOSSICITÀ IN DUE PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA GLIOMA DI BASSO GRADO TRATTATI CON PROTONTERAPIA

B. Rombi¹, M. Zucchelli², E. Facchini⁴, S. Vennarini¹, M. Lipparini¹, I. Ammendolia³, D. Zama⁴, A. Prete⁴, S. Cammelli³, F. Toni⁵, L. Ronchi³, A.G. Morganti³, M. Amichetti¹, F. Melchionda⁴, A. Pession⁴

¹Centro di Protonterapia, Ospedale Santa Chiara, Trento, ²Neurochirurgia pediatrica, Ospedale Bellaria-Bologna, ³Dipartimento di Radioterapia, Università di Bologna, Ospedale S. Orsola, Bologna, ⁴UO Pediatria-Pession, Dipartimento della salute della donna del bambino e delle Malattie Urologiche, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia, ⁵ Dipartimento di Neuro-Radiologia, Ospedale Bellaria, Bologna

Valutazione dinamica della componente cistica e solida con risonanza magnetica (RM) in due pazienti pediatrici affetti da glioma di basso grado. Un paziente (P1) di 5 anni con Astrocitoma Pilocitico ipotalamico parzialmente resecato plurichemiotrattato e con sintomatologia ingravescente per progressione di malattia e un paziente (P2) di 13 anni con Astrocitoma pilocitico mesencefalico in progressione dopo chirurgia e polichemioterapia, sono stati sottoposti a protonterapia (PT) alla dose di 54 Gy GCE in 30 sedute, dopo drenaggio chirurgico della componente cistica. Ogni settimana durante la PT sono state eseguite N. 7 RM in P1 e N. 6 RM in P2 per eventuali cambiamenti volumetrici della componente cistica e solida tumorale. Durante il follow-up (FU) sono state eseguite periodiche RM di controllo e sono state riportate le tossicità insorte. Le RM non hanno mostrato aumento dimensionale tale da richiedere intervento. Comparsa di

2 episodi di cefalea acuta di grado severo in P1 e alopecia parziale in entrambi. Le RM di P1 hanno mostrato una progressiva riduzione di entrambe le componenti, cistica e solida: 1° settimana-comp. cistica/solida: -2/-15%, 2°: -9/-22%, 3°: -17/-28%, 4°: -18/-38%, 5°: -30/-43%, 6°: -34/-44%, 1FU: -43/-50%, 2FU: -51/-63%. Le RM di P2 invece hanno mostrato una progressione dimensionale della parte cistica spontaneamente ridottasi dopo 3 medi post PT: 2° settimana-comp. cistica/solida: +7/-4%, 3°: +36/-10%, 4°: +58/-12%, 5°: +73/-15%, 6°: +90/-15%, 7°: +94/-16%, 1FU: +126/-37%, 2FU: -18/-45%). Dopo 10 mesi di FU mediano non sono state registrate tossicità severe. P1 ha migliorato l'acuità visiva.

P161

LA MUSICOTERAPIA IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA. OSSERVAZIONE E VALUTAZIONE DEL PROCESSO TERAPEUTICO

B. Zanchi¹, T. Trevor-Briscoe¹, A. Abbado², D. Scarponi³, A. Pession³

¹MusicSpace ItalyBologna/University of the West of EnglandBristol, UK, ²Associazione Mozart14 Bologna, ³Unità Operativa di Pediatria, AOU, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

TAMINO, sostenuto da Mozart14, associazione attiva nella promozione musicale in ambito sociale e sanitario, promuove un progetto di musicoterapia rivolto a pazienti e familiari dell'Oncologia pediatrica. Le attività dal 2009 sono realizzate da musicoterapeuti di MusicSpace Italy, associazione nazionale attiva in ambiti clinici, formativi e della ricerca in musicoterapia. La musicoterapia è un trattamento non farmacologico che si affianca ai percorsi di psicoterapia interni alla clinica. Le sedute, individuali e di gruppo, sono condotte settimanalmente da due musicoterapeuti. Nel 2016-2017 gli accessi alla musicoterapia sono stati 281. Le osservazioni cliniche avevano messo in evidenza la positiva accettazione della musicoterapia da parte di pazienti e famigliari, la distrazione dai sintomi spiacevoli e l'incremento di condotte esplorative su oggetti e ambiente. Nell'ultimo anno è stato condotto uno studio di valutazione a metodo misto sugli effetti della musicoterapia su un campione di 50 pazienti. Due osservatori indipendenti hanno valutato nel corso delle sedute l'evoluzione di parametri comportamentali (attivazione, contatto visivo, espressione facciale), sonoro-musicali (rapporto con gli oggetti/ strumenti/ parametri musicali) e interattivi. All'analisi statistica dei parametri osservati è stata affiancata la lettura del questionario di gradimento che l'equipe ospedaliera di psicoterapeuti ha proposto ai familiari, al termine delle sedute. I dati emersi sono stati integrati con l'analisi qualitativa di interviste semistrutturate condotte con alcuni dei familiari. I dati complessivamente raccolti hanno evidenziato un incremento nel corso della seduta di strategie comportamentali adattive e uno sviluppo della qualità della relazione intersoggettiva, item che trovano riscontro in letteratura come coping positivo e resilienza.

P162

RISCHIO DI SVILUPPARE LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA NELLA SINDROME DI HERMANSKY-PUDLAK. QUALE SPAZIO PER IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO?

F. Dell'Acqua¹, I. Castelli¹, L.D. Notarangelo², F. Porta², C. D'Ippolito², F. Saettini¹, T. Coliva¹, R. Badolato², C. Rizzari¹

¹UO Oncematologia Pediatrica, Clinica Pediatrica Fondazione MBBM, Monza, ²UO Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia

È ben noto che il rischio di sviluppare HLH coinvolge, oltre che le forme familiari, anche le patologie da disfunzione lisosomiale, come le Sindromi di Chediak-Higashi (CHS) e di Griscelli (GS). Unica opzione curativa rimane il TMO allogenico. Il rischio di HLH non è invece chiaro nella Sindrome di Hermansky-Pudlak (HPS). In particolare il tipo 2, causato dalla mutazione di ADTB3A codificante per una proteina coinvolta nel trafficking lisosomiale, è caratterizzato da albinismo oculocutaneo, alterata funzione piastrinica, fibrosi polmonare, neutropenia e variabile alterazione della funzionalità citotossica. Ad oggi esiste un solo caso descritto di HLH (peraltro fatale) in paziente affetto da HPS2, ma anche eterozigote per Rab27, responsabile della GS. Riportiamo il caso di V.G., secondo figlio affetto da HPS di genitori non-consanguinei, con albinismo, neutropenia, disfunzione piastrinica e fibrosi polmonare. A 15 mesi durante un'infezione primaria da CMV sviluppava una sintomatologia simil-HLH. Le sottopopolazioni linfocitarie mostravano normale numero di NK con grave deficit di funzionalità. A 9 anni sviluppava un linfoma di Hodgkin, trattato con successo. A 17 anni insorgevano febbre, epatosplenomegalia, rash cutaneo, linfadenopatia e broncopolmonite trattata senza successo con antibiotico terapia ad ampio spettro, AMPHO-B-liposomiale e G-CSF. Successivamente sviluppava grave coagulopatia ed insufficienza respiratoria. Il riscontro di iperferritinemia ed emofagocitosi midollare consentivano di porre diagnosi di HLH. Nonostante il trattamento con Desametasone e VP16 si assisteva ad exitus alcuni giorni dopo la diagnosi. In conclusione la HLH può essere una complicanza fatale della HPS, da tener presente e considerare tempestivamente nella gestione di tali pazienti e nell'eventuale eleggibilità a TMO.

P163

VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE PSICOLOGICA DEL PAZIENTE VENEZUELANO PEDIATRICO SOTTOPOSTO A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE NEL CENTRO DI BOLOGNA

C. Di-Bernardo, S. Rossi, I. Puglisi, V. Lo-Re, A. Prete, D. Scarponi, A. Pession

Grazie alla cooperazione sanitaria internazionale nel campo dell'oncologia, dell'ematologia, e del trapianto di

cellule staminali ematopoietiche a favore di pazienti provenienti dal Venezuela, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna "Policlinico S. Orsola-Malpighi", Petróleos de Venezuela S.A. (PDVSA) e l'Associazione per il Trapianto di Midollo Osseo Onlus (ATMO), dal 2007 abbiamo preso in carico 55 pazienti pediatrici affetti da malattie onco-ematologiche con indicazione al trapianto. Il numero crescente di pazienti di nazionalità venezuelana, le difficoltà legate alle diverse cultura e lingua e alla lontananza dal resto della famiglia, hanno motivato l'ambulatorio di Psicologia in collaborazione con ATMO a rilevare lo stato psicologico dei pazienti e le dinamiche familiari, in quest'ottica, con l'obiettivo di calibrare i successivi interventi psicologici di sostegno. L'obiettivo attuale è quello di individuare un modello operativo condiviso tra le diverse organizzazioni coinvolte, in modo da facilitare un confronto veritiero sulla salute psicologica dei pazienti e delle famiglie, presi in carico dalle diverse organizzazioni, all'atto del ricovero e delle dimissioni. Oltre ai colloqui effettuati in presenza del mediatore culturale, si affiancano quindi strumenti psicodiagnostici quali State Trait Anxiety Inventory, Beck Depression Inventory, Children's Depression Inventory, QUESTIONARIO SCALA D'ANSIA PER L'ETA' EVOLUTIVA (Busnelli), in lingua spagnola.

P164

COSA RESTA DELLA MALATTIA: UNO STUDIO PILOTA SUI PAZIENTI OFF-THERAPY

F. Arpino, E. Miranda, M. Palumbo, B. Palmentieri, R. Astarita, F. Camera

AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psiconcologia

In età pediatrica la malattia porta il bambino e la famiglia a considerare il corpo come estraneo, che non si integra con i propri meccanismi di difesa, talora irrimediabilmente danneggiato nella mente dei genitori, e si tocca con mano l'imperfezione e un nuovo senso di dipendenza. Presso il Dipartimento di Oncologia Pediatrica-P.O. Pausilipon è in corso una ricerca su pazienti off-therapy che vuole mettere in evidenza la correlazione tra età alla diagnosi e rischio psicopatologico. Nel preliminare studio pilota è stato costruito un questionario di 30 domande relative alle aree della sessualità, condotta alimentare, relazioni sociali e disturbi psico-patologici. Il campione random è composto da 23 femmine e 20 maschi, range di età attuale 11-23 anni, fasce di età alla diagnosi 0-5; 6-11; 12-16 anni. L'ipotesi era che la malattia ad insorgenza precoce determinasse minori sequele psicopatologiche. Dai primi dati emerge che i 15 bambini con età alla diagnosi tra 0-5 anni, riferiscono di soffrire di disturbi del sonno (N=5), disturbi ansia (N=5), disturbi della condotta alimentare (N=2). Nella fascia 6-11 non sono riferiti disturbi, nella fascia 11-16 disturbi della relazione. Si impone, quindi, una continuità dell'intervento psicologico nel tempo per permettere al bambino e ai suoi genitori di ricucire la trama di una integrità spezzata dalla malattia. La preoccupazione materna primaria (Winnicott,

1965) sembra non trovare la sua naturale evoluzione in un ambiente non facilitante per condurre il bambino fuori dalla dipendenza. Per tale motivo è attivo un ambulatorio del Servizio Psicologico per accogliere il disagio psichico dei pazienti/famiglie off-therapy.

P165

L'AREA GIOVANI DEL CRO ENTRA NELLA MIA CLASSE: UN INTERVENTO EDUCAZIONALE SUL CAMPO PER ELIMINARE BARRIERE TRA I PAZIENTI ADOLESCENTI E IL LORO MONDO SCOLASTICO

F. Bomben, M. Mascarin, M.A. Annunziata

Centro Riferimento Oncologico di Aviano PN - Area Giovani

Quando un ragazzo si trova a fronteggiare una malattia oncologica è costretto a confrontarsi con imposizioni, vincoli e fatiche che dal corpo rimbalzano su differenti ambiti del quotidiano (Gemelli, 2017). Ciò che più riflette un simile carico pragmatico e psicoemozionale è la scuola, poiché spesso risultano compromessi aspetti riguardanti le possibilità di apprendimento, alcune relazioni amicali significative e, conseguentemente, la prosecuzione dei propri desideri di vita. Prendersi cura della "persona" e non della malattia significa pertanto considerare il Progetto di istruzione ospedaliera e domiciliare come strumento d'intervento psicologico fondamentale, tramite cui ottenere stati emotivi, stili di coping, atteggiamenti, risorse interpersonali, compliance e aderenza che risultino funzionali ai trattamenti. Visti gli esiti positivi del Progetto Scuola dell'Area Giovani CRO Aviano, si è scelto di rafforzare tale intervento proponendo un ulteriore congiungimento tra paziente e ambiente scolastico: offrire alla classe di appartenenza del ragazzo – e al suo Consiglio – un momento di confronto riservato, nella propria aula, con medico e psicologo, all'interno del quale il mondo oncologico scientifico multidimensionale viene descritto agevolmente e peculiarmente eliminando false credenze, sbrigliando dubbi di senso comune, condividendo strategie relazionali e chiavi di lettura per azioni, reazioni e narrazioni del proprio compagno durante il percorso di cura e oltre. Tale proposta è stata realizzata per i pazienti del territorio triveneto, indipendentemente dalla fase della malattia del momento, e ha favorito per ciascuno di essi una crescente motivazione allo studio, un semplificato reinserimento nell'ambiente scolastico e una migliorata qualità delle relazioni tra il ragazzo e la classe.

P166

L'ESSENZIALE È VISIBILE E INVISIBILE: COSTRUIRE UN CALENDARIO FOTOGRAFICO PER DESCRIVERE LA BELLEZZA MULTIDIMENSIONALE DI PAZIENTI ADOLESCENTI

F. Bomben, G. Mariutti, T.R. Cirillo, E. Coassin, F. Fedrigo, L. Franceschetto, M. Gigante, M. Mascarin

Centro Riferimento Oncologico di Aviano PN - Area Giovani

Nella realtà psicosociale di adolescenti e non, estetica e immagine corporea rappresentano un importante parametro di identificazione e promozione del sé (Faccio, 2007). L'evento tumorale e i trattamenti antineoplastici producono compromissioni nell'assetto e nell'aspetto fisico che si ripercuotono nella dimensione emozionale, psicologica e relazionale della persona, attraverso i significati costruiti e condivisi culturalmente (NCCN, 2008 e segg). Proponendosi di ridefinire e riqualificare quanto l'esperienza oncologica ha modificato in termini di corporeità e di progettualità individuale ad essa correlata, si è cercato uno strumento comunicativo e informativo capace di promuovere una bellezza esteriore, riconquistata e/o riconfigurata dopo o durante il percorso di cura, vissuta come rappresentativa di una grandezza interiore costruita in parallelo, in termini di crescita post-traumatica, forza e resilienza (Chan, 2017). Coadiuvati dalla onlus "GiadaLaGuerrieraSorridente", si è progettata la costruzione di un calendario in cui giovani pazienti fossero ritratti tra le mura del reparto, in abbigliamento e movenze caratteristiche della propria quotidianità: lavoro, studio, passioni, famiglia etc. Al progetto hanno partecipato 11 ragazze, dal Friuli alla Sicilia: 6 in follow-up, 4 a fine cura e 1 in terapia palliativa. Avvalendosi di accessi ospedalieri già programmati, un fotografo professionista volontario, individuato ad hoc, dopo aver condiviso il progetto fotografico con le ragazze ha costruito con loro 11 peculiari servizi. Il calendario prodotto annovera per ogni partecipante un mese di foto con commenti, descrizioni e propositi personalmente redatti da ciascuna con il sostegno dello psicologo. Le descrizioni che le ragazze offrono posteriormente al progetto esprimono "fierezza", "soddisfazione", "desiderio", "divertimento", "riflessione" etc.

P167

CONFRONTO DOSIMETRICO TRA RADIOTERAPIA FOTONICA E RADIOTERAPIA CON PROTONI NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI CEREBRALI NEL PAZIENTE PEDIATRICO

E. Tornari, S. Barra, F. Giannelli, M. Gusinu, M.L. Garrè, S. Vennarini, F. Fellin, M. Schwarz, R. Corvò

Dipartimento di Scienze della Salute DISSAL Università di Genova, Oncologia Radioterapica Ospedale Policlinico San Martino, Oncologia Radioterapica Ospedale Policlinico San Martino, Fisica Medica Ospedale Policlinico San Martino, UOSD Neuro-Oncologia Istituto Giannina Gaslini, U.O. Protonterapia-APSS Trento, U.O. Protonterapia-APSS Trento, Oncologia Radioterapica Ospedale Policlinico San Martino e Dipartimento di Scienze della Salute DISSAL Università di Genova

SCOPO: L'obiettivo di questo studio è una valutazione tra Radioterapia Fotonica (RT-F) e Radioterapia con protoni (RT-P) in pazienti pediatrici selezionati per comparare l'indice terapeutico (omogenea e conformata irradiazione del target e massimo risparmio degli Organi a Rischio) tra le due differenti tecnologie.

METODI: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo di comparazione dosimetrica in 6 pazienti pediatrici affetti

da tumori cerebrali confrontando tra loro piani di trattamento realizzati con tecnica di Tomoterapia Elicoidale (HT) e con pencil-beam scanning di protoni, in collaborazione con il Centro di Protonterapia -APSS di Trento. Particolarità dello studio è la comparazione dei risultati dosimetrici utilizzando il medesimo sistema di immobilizzazione e la stessa TC di centraggio.

RISULTATI: 1) con entrambe le tecniche la copertura del target è risultata ottimale. In presenza di target con morfologia complessa HT ha dimostrato una maggiore omogeneità di distribuzione di dose in termini di CI (indice di conformità) e HI (indice di omogeneità). 2) i risultati di comparazione della dose agli OAR sono riportati in tabella 1. In entrambe le tecniche la dose ricevuta è al di sotto dei constraints stabiliti dal QUANTEC (The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic).

CONCLUSIONI: L'uso della RT-P appare promettente per la minor dose somministrata agli OAR. L'utilizzo di tecniche avanzate con RT-F (HT o VMAT) permettono ugualmente un'eccellente irradiazione del target ma rispetto alla RT-P minore è il vantaggio di risparmio dei tessuti sani.

Tabella 1. Comparazione dei risultati sugli OAR.

pazienti (Gy)	1		2		3		4		5		6	
	RT-F	RT-P										
Tempo atteso da 20%	0,8	0,1	0,3	0,0	0	0,4	0,8	0,0	0,1	0,0	0	0,4
Tempo atteso da 30%	0	0,4	0,3	0,4	0	0,3	0,3	0,2	0,2	0	0	0,2
Attesa 20%	0,8	0,0	0,3	0,0	0	0,0	0,7	0,1	0,4	0,0	0,7	0,0
Spinta 20%	0,8	0,0	0	0	0	0,8	0	0	4	3	2,1	0,8
Indice 20%	0,4	0,0	0,4	0,1	0,0	0,7	0,4	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0
Area 20%	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Massimale 20%	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Spessore 20%	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tempo totale												
Cost del PTV	2300	4700	4710	2200	2000	7000	2077	4020	4010	1100	1000	7100
DR = Gy cm ²												

RT-P: radioterapia con protoni; RT-F: Radioterapia con Fotoni (Tomoterapia elicoidale).

P168

INFEZIONE DA HHV6 IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE: EPIDEMIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E OUTCOME

F. Compagno, S. Boghen, R. Amariti, A. Apicella, S. Basso, A. Maiello, L. Catenacci, J. Bagnarino, E. Bergami, P. Comoli, F. Baldanti, M. Zecca

Oncematologia Pediatrica, Cell Factory e Virologia Molecolare, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (alloTCSE) espone il ricevente ad alto rischio di sviluppare riattivazioni virali soprattutto nelle prime settimane post-TCSE. Complessivamente, si osserva un'elevata incidenza di riattivazione di HHV6, ma la rilevanza di tale infezione è tuttora dibattuta. Questo studio retrospettivo ha analizzato 234 soggetti pediatrici sottoposti ad alloTCSE da donatore familiare HLA-identico (17.5%), non consanguineo HLA-compatibile (43.6%) e aploidentico (38.9%), per patologie ematologiche nel periodo

2010-2017. L'incidenza cumulativa di infezione da HHV6 è stata del 58%, con esordio generalmente nel primo mese post-trapianto (mediana 19 giorni). In analisi univariata, la patologia maligna, il donatore aploidentico, il regime di condizionamento basato su busulfano/TBI, la T-deplezione e l'utilizzo dell'ATG come profilassi della GvHD sono emersi come fattori di rischio per l'infezione, mentre in analisi multivariata solo quest'ultimo parametro è rimasto significativo. La quantificazione dell'esposizione all'HHV6 mediante calcolo dell'area sotto la curva (AUC), che esprime la cinetica della carica virale in un grafico concentrazione tempo, ha confermato tali dati. La presenza di infezione da HHV6 come dato categorico non ha influito sul successo del trapianto. L'HHV6-AUC ha permesso, invece, di stratificare i pazienti secondo l'intensità di esposizione, evidenziando una correlazione fra i soggetti appartenenti al quartile superiore ed un peggiore outcome. Alla luce dei risultati ottenuti, l'infezione da HHV-6 non sembra influire sull'outcome dei pazienti sottoposti ad alloTCSE. La quantificazione dell'esposizione mediante AUC appare utile al fine di individuare le categorie di pazienti a rischio di complicanze, che necessitano di monitoraggio e intervento terapeutico specifico.

P169

IMMUNOSELEZIONE NEGATIVA DEI LINFOCITI T + E B CD19+ PER IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (TCSE) DA DONATORE FAMILIARE APLOIDENTICO: RISULTATI DI UN SINGOLO CENTRO

C. Del-Fante, G. Viarengo, S. De-Vitis, E. Barone, D. Troletti, A. Mikaev, G. Gotti, S. Recupero, F. Bonetti, P. Comoli, M. Zecca, C. Perotti

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale e Oncematologia Pediatrica, Fondazione Policlinico San Matteo

L'immunoselezione delle cellule staminali è stata introdotta negli anni 90 per prevenire la malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) dopo trapianto da donatore aploidentico (aplo-TCSE). È possibile eseguire aplo-TCSE con un graft sottoposto ad immunoselezione negativa dei soli linfociti T TCR β+ e B CD19+, ma contenente linfociti T TCR +, ed altri subset cellulari quali i linfociti NK, con il vantaggio di prevenire l'insorgenza di GVHD e di malattie linfoproliferative ed al contempo di conservare cellule coinvolte nell'azione antitumorale ed anti-infettiva. Riportiamo l'analisi retrospettiva su 67 immunoselezioni negative (Clinimacs Miltenyi) eseguite nel periodo 2013-18, per trapianto aploidentico in pazienti affetti da malattie ematologiche.

Il numero di cellule CD34+ alla raccolta, le caratteristiche della leucaferesi pre e post- immunoselezione e le cellule staminali infuse sono riportate in Tabella. I 58 riceventi un aploTCSE avevano un peso medio di 36,4 Kg (range 4,7-80). I donatori aploidentici sono stati sottoposti a 58 procedure leucaferetiche senza rilevanti effetti collaterali, con una media di cellule CD34+ pre-procedura di 112/μl ed una media di raccolta di 18,5x10⁶/kg del ricevente.

Tabella 1.

CARATTERISTICHE SANGUE PERIFERICO ALLA LEUCAFERESI (n.58) media (range)	CARATTERISTICHE LEUCAFERESI PRE-IMMUNOSELEZIONE TCRβ+CD19+ (n. 58) media (range)	CARATTERISTICHE LEUCAFERESI POST-IMMUNOSELEZIONE TCRβ+CD19+ (n.47) media (range)
WBC (x10 ⁶ /kg) 51 (32-62)	TNC (x10 ⁶ /kg) 52,5 (6,7-112,6)	CD34+ (x10 ⁶ /kg) 15,6 (5,8-26,3)
WBC (%) 8 (5-16)	CD34+ (x10 ⁶ /kg) 486 (45,7-1307)	Recupero CD34+ 83%
Hb (g/dL) 13,5 (12-18)	CD3+HLA+ (x10 ⁶ /kg) 597,7 (110-2631,6)	CD3+HLA+ (x10 ⁶ /kg) 0,21 (0-0,14)
PLT (x10 ⁹ /mL) 185 (170-310)	CD19+ (x10 ⁶ /kg) 149,3 (20,2-676)	CD19+ (x10 ⁶ /kg) 0,5 (0,1-4,04)
CD34+HLA 107,7 (35,5-288)	Efficienza di raccolta cellule CD34+ 72%	CD3+HLA+ (x10 ⁶ /kg) 23,8 (5,8-289,8)

La media del recupero post-selezione delle cellule CD34+ è stata pari all'83%, con deplezioni B e T medie di 4,2 (range 1,1- 10,2) e 5,36 (range 3,8-9,0) logaritmi, rispettivamente. Non sono stati osservati mancati attecchimenti in seguito all'infusione delle unità manipolate. L'immunoselezione negativa descritta depleta efficacemente i linfociti T TCR β+ e B CD19+ ed è in grado di assicurare un attecchimento duraturo, con una incidenza di GVHD acuta di grado II-IV inferiore al 5%.

P170

IL BURN-OUT IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: ESPERIENZA DEL CENTRO DI LECCE

P. Colavero¹, A. Tornesello¹, A. Cocciolo¹, V. Simone¹, L. Palma²

¹UOC. Oncematologia Pediatrica PO "V. Fazzi" Lecce, ²Servizio di Psicologia Clinica PO "V. Fazzi" Lecce

Nel 2016/ 2017 la nostra Unità Operativa di Oncematologia Pediatrica ha attivato il progetto 'Il burn-out in oncologia: luci ed ombre'. Poter sentire, saper pensare, dover agire in oncologia', della durata di circa quattro mesi. Plenaria teorica iniziale, sedute a cadenza settimanale per due gruppi formati di infermieri e OO.SS., e quindi plenaria di restituzione, il progetto ha inteso comprendere le cause della sofferenza del gruppo di lavoro infermieristico. A partire dal concetto di burn-out si è lavorato sulla fondazione dell'Unità Operativa (mito istituzionale), fondato da un intervento 'esterno' (medico che proviene da altra sede), e sui rapporti di essa con l'Istituzione ASL. Analizzando la storia del Servizio, si è cercato il senso possibile alla cronica sofferenza degli operatori sanitari, della dirigenza medica e alle difficoltà del gruppo. Concetti quali mito istituzionale, pensiero magico e dolore mentale, insieme a dinamiche di controllo dell'angoscia come il 'blocco del tempo vissuto' in favore di una stasi senza fine, consegnano un senso possibile alla crisi identificativa dell'Unità Operativa e guidano il successivo intervento di elaborazione della sofferenza istituzionale. Proprio il 'blocco del tempo vissuto', muto tentativo di cura dell'insanabile angoscia provocata dalla malattia, attivatosi al momento della fondazione dell'Unità Operativa, ha determinato una rottura senza ritorno. Il 'cambiamento catastrofico' (rottura del contenitore per un nuovo potenziale equilibrio) ha permesso al Servizio di rinnovarsi e ripartire, ma anche di rivedere gli equilibri e ripensare le strategie utili a pensare l'angoscia e quindi non negarla.



MEDICI - Dati per letti

D001

FUNZIONALITÀ GONADICA, TIROIDEA E PREVENZIONE DEL CA DELLA MAMMELLA NEI LINFOMI DI HODGKIN (LH) IN ETÀ PEDIATRICA ED ADOLESCENZIALE DOPO LA SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CHEMIO-RADIOTERAPICO

F. Rossi, E. Pota, S. Perrotta, M. Di-Martino, D. Di-Pinto, G. Gualdiero, E. Boccieri, P. Indolfi, F. Casale

UOSD Emato-Oncologia Pediatrica Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

INTRODUZIONE: Scopo dello studio: valutare in pazienti con LH lungo-sopravvissuti la funzione tiroidea, l'apparato gonadico e la mammella nelle femmine. **MATERIALI E METODI:** Per la tiroide ecografia e dosaggi ematologici, per l'apparato gonadico dosaggi ormonali + Inibina B e AMH ed ecografia addomino-pelvica, per la prevenzione del Ca della mammella ecografia mammaria e visita senologica. Casistica, sono stati arruolati nel protocollo AIEOP LH-04 39 pazienti: uno perso al follow-up alla diagnosi, due alla recidiva e 3 deceduti per malattia. Lo studio è stato condotto su 33 pazienti. **RISULTATI:** Età media dei pazienti alla diagnosi era di 14 anni, allo studio di 20 anni ed il follow-up medio, a dicembre 2017, di 7 anni e 4 mesi. Ecografia tiroidea: ha evidenziato:parenchima ghiandolare normale in 25

pazienti, struttura disomogenea in tre e noduli tiroidei in cinque (3 agoaspirati negativi per malignità). Ipotiroidismo subclinico in 16 pazienti (48.4%). Dei 20 maschi in 5 nessun controllo gonadico per età, dei 15 dosaggi ormonali normali in 9 ed alterati in 5, non effettuato in uno. Lo spermogramma valutato in 8 pazienti ha evidenziato azoospermia in 6 casi, normalità in due. Nessun problema gonadico nelle 13 pazienti femmine. Di queste, 5 non hanno effettuato controlli mammari, 2 per età e 6 ecografia mammaria e visita senologica. In una di esse è stato diagnosticato un fibroadenoma mammario.

CONCLUSIONI: I nostri dati, anche se preliminari, confermano l'importanza di monitorare nel tempo tali pazienti soprattutto relativamente alla funzionalità tiroidea, alla funzione gonadica nei maschi e di prevenzione di alterazioni mammarie nelle femmine.

D002

SARCOMA ANAPLASTICO DEL RENE IN SINDROME DICER1

E. Ruberto¹, A. Passariello^{1,2}, S. Ruotolo¹, A. Gambale², D. Bifano¹, M. Andreezzi², M. Capasso¹

¹AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ²AOU Federico II, Napoli

Un bimbo di 3 anni veniva ricoverato per macroematuria.

La tomografia computerizzata dell'addome mostrava una massa renale a sinistra comprimente il sistema calicopielico. Veniva eseguita agobiopsia, non conclusiva per diagnosi di nefroblastoma, seguita da nefrectomia. L'esame istologico permetteva di porre diagnosi di sarcoma anaplastico del rene. Le indagini di stadiazione non evidenziavano localizzazioni secondarie, da segnalare tuttavia spilling in corso di nefrectomia. Si iniziava trattamento secondo braccio standard del protocollo ISG/AIEOP EW-1, associato a radioterapia addominale. Contestualmente, veniva eseguita una valutazione genetica per identificare eventuali condizioni onco-predisponenti. In particolare, dati recenti suggeriscono che tale tumore sia associato alla sindrome DICER1, dovuta a mutazioni germline del gene DICER1, coinvolto nella produzione di microRNAs e quindi nella modulazione dell'espressione genica. Nel nostro caso, tale sindrome era diagnosticata nel probando, nonché nella madre. Pertanto, si intraprendeva un programma di sorveglianza per l'eventuale identificazione precoce di ulteriori neoplasie. La valutazione strumentale toraco-addominale ed encefalica risultava negativa. L'ecografia della tiroide mostrava in eutiroidismo un nodulo tiroideo con caratteristiche ecografiche di benignità. Il sarcoma anaplastico del rene è un tumore raro per il quale non è ancora definito un gold-standard terapeutico. La gestione clinica, e in particolare la sorveglianza, diviene ancora più complessa laddove si associ una condizione onco-predisponente come la sindrome DICER1 caratterizzata da penetranza variabile ed eterogeneità fenotipica. La descrizione di casi clinici, associata al progresso della ricerca di base, può contribuire a definire un percorso ottimale in termini di terapia e follow-up.

D003

UN CASO DI GLIOMA DIFFUSO INTRINSECO DEL PONTE E RABDOMIOSARCOMA DELLA LINGUA

E. Ruberto¹, S. Ruotolo¹, L. Quaglietta¹, S. Vetrella¹, L. De-Martino¹, M.E. Errico¹, A. Gambale², M. Capasso¹
¹AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ²AOU Federico II, Napoli

Una bimba di 10 anni veniva riferita alla nostra struttura per cefalea, disartria, disfonia e deambulazione incerta. Veniva eseguita una Risonanza Magnetica che documentava una formazione espansiva bulbo-pontina, ipointensa in T1 e iperintensa nelle sequenze a Tr lungo, estesa ai peduncoli cerebellari medi e comprimente il IV ventricolo, senza impregnazioni a significato patologico. Sulla base del quadro clinico e radiologico si formulava diagnosi di Glioma Diffuso Intrinseco del Ponte (DIPG) e si iniziava trattamento con Vinorelbine-Nimotuzumab associato a radioterapia. Circa un mese dopo il termine della radioterapia, in corso di adiuvante, compariva sul ventre linguale una tumefazione di forma ovalare irregolare, disomogeneamente iperintensa in T2, con impregnazione prevalentemente periferica e componenti ascessualizzate contestuali. La biopsia documentava un rabdomiosarcoma embrionale. Si decideva di sospendere la terapia per il DIPG e di iniziare chemioterapia (tutt'ora in corso) secondo protocollo EpSSG-RMS 2005, gruppo di rischio standard in considerazione delle caratteristiche

della malattia localizzata esclusivamente alla lingua. La rivalutazione in corso di trattamento attestava riduzione della lesione pontina e netta riduzione, dopo iniziale incremento volumetrico, della neoplasia linguale, in particolare della componente esofitica. Le indagini volte a identificare una condizione oncopredisponente sono in corso. La coesistenza di due neoplasie rare in una paziente di giovane età impone delle riflessioni sulla definizione di una strategia terapeutica ottimale per i due tumori concomitanti, nonché un approccio multidisciplinare per la gestione del caso clinico (chirurghi, radioterapisti, ecc). Infine, è opportuno ricercare una condizione oncopredisponente.

D004

NIV IN PAZIENTE AFFETTA DA LLA CON BRONCO PNEUMOPATIA E PNEUMO-MEDIASTINO

F. Bellia, L. Lo-Nigro, E. Cannata, P. Samperi, M. La-Spina, A. Di-Cataldo, S. D'Amico, M. Licciardello, O. Bertuna, V. Miraglia, G. Russo

AOU Policlinico Vittorio Emanuele

L'obiettivo di questo lavoro è stato di valutare l'applicazione di una pressione positiva continua durante tutto il ciclo respiratorio, in alternativa alla intubazione endotracheale in un paziente oncologico con insufficienza respiratoria ipossiémica. I criteri per l'utilizzo della NIV sono: dispnea severa, paziente vigile che respira autonomamente. Paziente di dodici anni, affetta da (LLA) Leucemia Linfoblastica Acuta, diagnosticata all'età di nove anni, recidivata dopo tre anni dalla diagnosi e sottoposta pertanto a ciclo IntReALL SR braccio A. Ricoverata presso l'U.O.C. di Onco-ematologia Pediatrica dell'Università di Catania per aplasia e distress respiratorio a causa di una broncopolmonite. I suoi parametri all'ingresso erano i seguenti: FR 40 atti/minuto, FC 130/min, Sat O2 85% in area ambiente, pH 7.25, PaCO2 <40 mmHg, un rapporto PO2/FiO2 <250, dispnea, utilizzo dei muscoli accessori, paziente vigile e collaborante. Il supporto ventilatorio è stato iniziato con maschera full face in CPAP, mantenendo una SatO2 >95% con una PEEP compresa tra 8 e 10 cmH2O con una FiO2 <60%. Dopo una settimana la maschera è stata sostituita con casco. Il miglioramento progressivo ci ha permesso di continuare il supporto ventilatorio non invasivo, nonostante il riscontro di pneumo-mediastino, insorto dopo dieci giorni dall'inizio della NIV. La falda di pneumo-mediastino e i focolai di broncopolmonite sono stati attentamente monitorati clinicamente e con esami TAC, fino alla progressiva risoluzione degli stessi. L'utilizzo sia della maschera full face che del casco quali interfacce si sono dimostrate estremamente tollerate dalla paziente e rappresentano una valida alternativa alla intubazione endotracheale.

D005

ISTANTANEA SU "I TUMORI DEL BAMBINO E DELL'ADOLESCENTE (0-19 ANNI) IN TRENTINO DAL 2000 AL 2012"

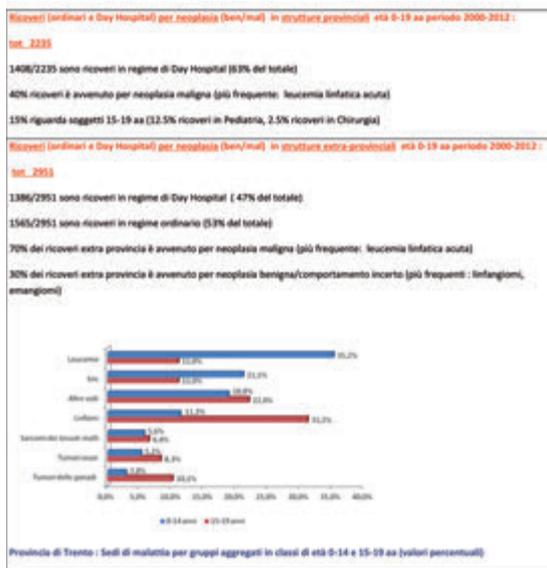
A. Petrone¹, L.E. Gazzola¹, L. Meneghelo¹,

C. Bonazza¹, A. Di-Palma¹, M. De-Nisi², S. Pancheri², M. Gentilini², L. Bombarda², R. Rizzello², S. Piffer²

¹UOC Pediatria Ospedale S. Chiara, APSS Trento, ²Servizio di Epidemiologia Clinica Registro Tumori, APSS Trento, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Provincia Autonoma di Trento

I tumori del bambino e dell'adolescente sono eventi rari ma con elevato impatto umano e socio- assistenziale, anche per la migrazione sanitaria verso pochi centri di eccellenza, necessaria alla massima appropriatezza diagnostica-terapeutica. Sviluppare reti di assistenza che migliorino qualità e fruibilità delle cure, riducendone i costi, richiede conoscenza e monitoraggio della realtà territoriale. Dalla collaborazione fra l'Unità Operativa di Pediatria e il servizio di Epidemiologia/Registro Tumori dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) di Trento questa prima fotografia del periodo 2000-2012, basata sull'analisi delle schede di dimissione ospedaliera. In questo periodo in Trentino in età 0-19 anni, in linea con l'andamento nazionale ed europeo, sono stati diagnosticati in media 17 nuovi casi di tumore/anno, con tasso annuo standardizzato complessivo di 161casi/1000000 e trend di incidenza in lieve aumento (+1%). In età 0-14 anni prevalgono leucemie (35%) e tumori SNC (21%), in età 15-19 i linfomi (31%). Sono registrati in media 2.5 decessi/anno con trend in decremento. La sopravvivenza a 5 anni è del 97% per i linfomi; 87% per le leucemie e 62% per tumori maligni SNC. I ricoveri in Ospedali Provinciali sono stati 2.235, di cui 63% in Day Hospital; solo il 15% dei soggetti 15-19 è stato ricoverato in ambiente pediatrico (12.5% in Pediatria, 2.5% in Chirurgia). I ricoveri extra-provinciali sono stati 2.951, di cui 47% in DH. Il 70% dei DRG chirurgici per neoplasia maligna origina da strutture extraprovinciali. La mobilità passiva dal Trentino è principalmente verso il Veneto (Padova e Verona), poi Lombardia, Emilia Romagna e Bolzano.

Tabella 1.



D006

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA CON LOCALIZZAZIONI ATIPICHE: L'ESPERIENZA DEL CENTRO AIEOP DI PALERMO

I. Mongiovì, E. Argento, L. Lagalla, C. Lo-Verso, C. Mosa, O. Ziino

Università degli Studi di Palermo, U.O. di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico e Di Cristina Palermo

INTRODUZIONE: La leucemia linfoblastica acuta è la patologia neoplastica più frequente in età pediatrica. Le manifestazioni e i sintomi che insorgono nei pazienti con questa patologia si associano alle alterazioni secondarie all'infiltrazione leucemica del midollo.

OBIETTIVI: Studiare la minoranza dei casi clinici di bambini con localizzazioni di malattie in sedi extramidollari inusuali. Il nostro obiettivo è quello di quantificare il campione, analizzare le sedi e valutare la prognosi anche in funzione del trattamento ricevuto.

RISULTATI: Questo studio ha arruolato 180 bambini con diagnosi di LLA dal Centro AIEOP di Palermo dal 2003 al 2016, di questi 8 hanno presentato localizzazioni rare ed inusuali (occhio, rene, prostata, tessuti sottocutanei in varie sedi, milza, ovaio, parotide), all'esordio o in fase di recidiva. Non abbiamo trovato markers biologici predittivi. Le strategie terapeutiche adottate per trattare la malattia locale in questi bambini sono state la radioterapia nella sede di infiltrazione e/o la chirurgia, associate a chemioterapia ad alte dosi. 8/8 i pazienti hanno subito un trapianto di midollo (7 allo e 2 auto), 7/8 pazienti sono morti per progressione di malattia.

CONCLUSIONI: Il nostro studio indica che nei pazienti con LLA in sede atipica la prognosi è severa. Lo terapia deve mirare ad indurre una remissione che consenta di procedere al trapianto di cellule staminali. Le recidive sono spesso resistenti alla terapia e l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici è necessaria per migliorare la prognosi.

D007

TUMORE DI WILMS IN RECIDIVA IN PAZIENTI ADULTI

A. Schiavetti, E. Ferrara, M. Paiano, A. De-Grazia, C. Cappelli, D.A. Cozzi

Università di Roma "Sapienza". Dipartimento di Pediatria

INTRODUZIONE: Il Tumore di Wilms dell'adulto rappresenta <1% dei tumori renali; è curabile se trattato con terapia multimodale secondo protocollo pediatrico. Non ci sono evidenze nel trattamento delle recidive negli adulti. Riportiamo due casi che hanno presentato recidiva dopo trattamento chirurgico, effettuato in un centro di urologia adulti.

CASO 1: Paziente di sesso maschile, 31 anni, inviato per recidiva addominale due mesi dopo chirurgia conservativa robotica per tumore renale, rivelatosi all'istologia un tumore di Wilms. Il paziente è stato trattato con chemioterapia preoperatoria, chirurgia completa (nephrectomia ed

asportazione delle localizzazioni sull' omento e sul peritoneo parietale), seguita da radioterapia addominale (13,5 Gy con boost di 24 Gy sulla loggia renale) e chemioterapia postoperatoria. Il paziente è in buone condizioni generali, libero da malattia a due anni dal termine del trattamento.

CASO 2: Paziente di sesso femminile, 28 anni, trattata con nefrectomia destra con diagnosi iniziale di carcinoma papillare. Dopo 6 anni ha presentato lesione polmonare, trattata con resezione atipica del lobo inferiore sinistro. L' esame istologico ha evidenziato localizzazione di Tumore di Wilms. L'istologia è stata confermata con revisione del tumore primitivo. Dopo 7 mesi, nuovo nodulo polmonare del segmento basale posteriore, trattato chirurgicamente con lobectomia. La paziente, inviata quindi al nostro centro, ha intrapreso trattamento chemioterapico. Attualmente è in terapia, libera da malattia dopo 6 mesi.

CONCLUSIONI: Il Tumore di Wilms nell'adulto risponde al trattamento chemioradioterapico secondo protocollo pediatrico anche nelle recidive. È fondamentale un invio tempestivo dei pazienti da parte degli urologi.

D008

LA SCRAMBLER THERAPY NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO DA VINCRISTINA: CASE REPORT

F. Borrometi, L. Celentano, R. Capasso, S. Valletta, N. Ferrigno

AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Centro di Terapia del Dolore e Cure Palliative

INTRODUZIONE: La vincristina è spesso causa di dolore neuropatico nei pazienti pediatrici con patologia oncologica, sintomo che non sempre risponde adeguatamente ai trattamenti usualmente utilizzati (Mercadante, 2014). La Scrambler Therapy(ST)-tecnica antalgica che utilizza impulsi elettrici codificati- ha mostrato efficacia nella cura del dolore neuropatico di questa origine (Park, 2017).

CASE REPORT: Viene segnalato al nostro Centro il caso di S., 14 anni, che lamenta dolore agli arti inferiori. S. è affetto da LLA ed ha ricevuto una settimana prima un trattamento con Vincristina in re-induzione. S. riferisce un dolore "pulsante" alle ginocchia, irradiato verso il basso, associato a parestesie ed a severa ipotonia e di intensità medio/elevata (8/10, Wong & Baker, 1988) tale da non consentirgli di svolgere le sue regolari attività, obbligandolo alla sedia a rotelle. Il dolore, poco responsivo alla terapia in atto(paracetamolo+gabapentin), influisce profondamente sul suo tono dell'umore. Si avvia un trattamento con ST: già dopo la prima seduta l'intensità del dolore percepita dal paziente diminuiva sensibilmente(da 8 a 2/10) tanto che S., entrato in ambulatorio sulla sedia a rotelle, ne usciva sulle proprie gambe. Sono seguite quindi altre 5 sedute, tutte caratterizzate da un progressivo costante miglioramento. Dopo l'intero ciclo di trattamento, il punteggio riferito era 0/10. A seguito della riduzione del dolore, i farmaci sono stati

progressivamente ridotti ed è stata inserita nel piano terapeutico la fisioterapia. L'assenza del dolore perdurava nei mesi successivi. La ST sembra quindi rappresentare un interessante possibilità terapeutica per il dolore neuropatico da chemioterapici nei pazienti affetti da patologia oncologica.

D009

RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA E GUIDATA DALLE IMMAGINI CON TOMOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL RINOFARINGE LOCALMENTE AVANZATO IN ETÀ PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

A. Tripoli, G. Terranova, F. Cuccia, V. Valenti, A. Palmeri, M. Gucci, A. Gioia, G. De-Gregorio, G. Evangelista

Università degli Studi di Palermo

RAZIONEALE E OBIETTIVI DELLO STUDIO: Il carcinoma del rinofaringe è molto raro nei bambini, con una incidenza di 1/100.000.[1]. Gli attuali protocolli chemioradioterapici garantiscono una prognosi eccellente con sopravvivenza globale >85%.[2] Le nuove tecniche radioterapiche ad intensità modulata e guidata dalle immagini (IMRT-IGRT) consentono maggiore risparmio degli organi a rischio (OARs). Di seguito presentiamo 3 casi di carcinoma del rinofaringe trattati nel nostro centro, valutando tossicità e controllo di malattia.

METODI: Dal 2015 al 2017 3 bambini, tra gli 11 e i 15 anni, con malattia localmente avanzata (stadio III), hanno ricevuto 3 cicli di chemioterapia di induzione con cisplatino/5fluorouracile seguiti da radiochemioterapia concomitante, secondo protocollo TREP. Il trattamento è stato erogato con Tomoterapia su tumore primitivo e linfonodi laterocervicali bilaterali, con una dose totale di 63 Gy in 35 frazioni giornaliere. L'esecuzione quotidiana di una Megavoltage CT ha consentito la valutazione della copertura del target e del risparmio degli OARs rilevando in tutti e tre i casi la necessità di una ripianificazione per calo ponderale.

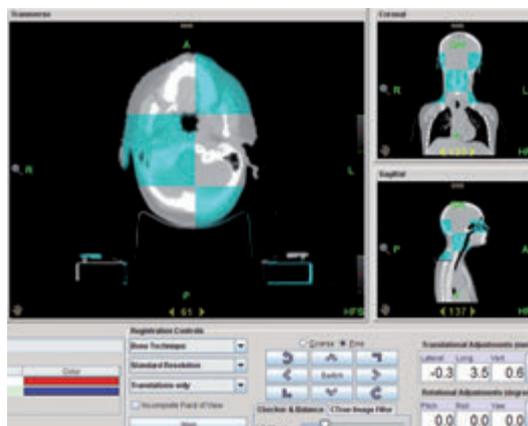


Figura 1.

RISULTATI: Le tossicità acute e tardive sono state valutate secondo la scala CTCAE4.02 non rilevando alcun

caso di tossicità $G \geq 3$. Con un follow-up rispettivamente di 7,21, 25 mesi tutti i pazienti sono in risposta completa. **CONCLUSIONI:** Nella nostra esperienza l'impiego della IMRT-IGRT per i tumori del rinofaringe in età pediatrica ha consentito, attraverso la ripianificazione, di ottimizzare la copertura del target e il risparmio degli OARs offrendo un trattamento ben tollerato e con risultati eccellenti in termini di controllo locale.

D010

IRRADIAZIONE DELL' ASSE CEFALO RACHIDIANO E SIMULTANEOUS BOOST SUL LESIONI ENCEFALICHE CON TECNICA IMRT-IGRT IN GIOVANE PAZIENTE AFFETTO DA EPENDIMOMA ANAPLASTICO. UN CASO CLINICO

G. Terranova, A. Tripoli, F. Cuccia, A. Donofrio, V. Valenti, G. Evangelista

Università degli Studi di Palermo

RAZIONEALE E OBIETTIVI DELLO STUDIO: l'ependimoma anaplastico rappresenta il 2-3% dei tumori encefalici in età pediatrica. Il trattamento è di tipo pluridisciplinare con chirurgia e successiva chemioterapia e radioterapia.

METODI: nel 2015 abbiamo trattato un giovane di 16 anni affetto da ependimoma anaplastico sottoposto a intervento chirurgico di asportazione parziale della lesione frontale seguita da chemioterapia con Vincristina (2mg ev) e Metotrexato (8 g/mq in 4h). Il paziente giunge alla nostra osservazione con strabismo e riferite crisi convulsive.

RISULTATI: il trattamento radiante prevedeva l'irradiazione dell' asse cefalo-rachidiano con una dose totale di 35,7 Gy in 21 fr e boost simultaneo su 4 lesioni collocate in sede frontale dx, in sede periventricolare sinistra, perichiasmatica sinistra e periventricolare posteriore sinistra con una dose totale di 18 Gy in 10 frazioni. Durante la simulazione il paziente è stato immobilizzato con cuscino vacuum personalizzato. Il paziente è stato irradiato con tecnica IMRT-IGRT tramite Tomoterapia per il risparmio degli organi a rischio (Occhio dx e sx, polmoni, cuore, tiroide, reni, fegato, esofago, cristallino e tronco encefalico). Per calo ponderale e consequenziale target missing il paziente è stato risimulato. Durante il trattamento il paziente ha presentato come effetti collaterali (scala CTCAE4.0) vomito (g2) ed episodi di cefalea (g2). Al follow-up di 3 mesi il paziente non lamenta disturbi e riferisce assenza di crisi convulsive e miglioramento dello strabismo. Il paziente ad oggi è ancora vivo e gode di discrete condizioni generali.

D011

EMANGIOMA KAPOSIIFORME - UN CASO DI LOCALIZZAZIONE PAROTIDEA INFANTILE TRATTATO CON SIROLIMUS

V. Loizzo¹, A. Pancaldi¹, I. Mariotti², M. Cellini², G. Palazzi², M.C. Cano², L. Iughetti^{1,2}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia, AOU Policlinico di Modena,

²UO di Pediatria ad indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico di Modena

L'emangioendotelioma è una neoplasia vascolare rara, a volte congenita, a malignità intermedia per la scarsa tendenza alla regressione spontanea e la possibilità di sviluppare metastasi ai linfonodi locoregionali. L'incidenza è più alta nella popolazione pediatrica ed è pari a 0.07 casi /100.000. Le sedi possono essere molteplici, la più frequente è l'apparato osteo-muscolare, seguito da torace e addome, molto rara è la localizzazione nel distretto testa-collo. La complicanza più temibile è il fenomeno di Kasabach Merritt (piastrinopenia associata a coagulopatia da consumo) che presenta una mortalità fino al 30% dei casi. La terapia d'elezione è la resezione chirurgica, nelle condizioni di non resecabilità è necessario eseguire chemioterapia come da protocollo della Società Italiana per lo studio delle anomalie vascolari (SISAV). Caso clinico - XY a 3 mesi di vita presentò edema, iperemia e indurimento della tumefazione in sede angolo-mandibolare sinistra dove era stato riscontrato a partire da 1 mese di vita un emangioma infantile intraparotideo. Agli esami ematici si configurò quadro di coagulazione intravasale disseminata (CID) riconducibile al fenomeno di Kasabach Merritt, trattato con terapia trasfusionale (plasma e fibrinogeno) e terapia sistemica con propranololo e cortisone. L'esame istologico revisionato dopo tale evento evidenziò un reperto compatibile con emangioendotelioma kaposiforme, pertanto come da protocollo SISAV venne iniziata terapia con vincristina. Dopo 24 settimane di chemioterapia al controllo radiologico la lesione si presentava di dimensioni pressoché sovrapponibili a quelle della diagnosi, con la sola riduzione dell'edema perilesionale. In considerazione della non resecabilità, veniva intrapresa terapia con Sirolimus tuttora in corso.

D012

NEUROBLASTOMA INFANT ADDOMINALE LOCALIZZATO NON OPERABILE: CASE REPORT

A.L. Martini¹, R. Di-Dato¹, A. Tondo², C. Olianti¹

¹SOD Medicina Nucleare Azienda Ospedaliero universitaria Careggi, ²SOD Oncoematologia Azienda Ospedaliero universitaria A.Meyer

Nel Neuroblastoma, comune in età pediatrica, emerge che i trattamenti CHT pur aggredendo il tumore non determinano una completa resecabilità della malattia dai grossi vasi. Riportiamo un caso di NB-infant localizzato L2, non operabile per fattori di rischio radiologici; midollo negativo, N-Myc non amplificato, protocollo terapeutico: Low Risk, in lattante (8 mesi) ipertesa, rene a ferro di cavallo con diagnosi ecografica e TC di lesione eteroplasica in ipocondrio destro (10cm) compatibile con tumore di Wilms. L'agoaspirato renale porta a diagnosi di tumore neuroblastico indifferenziato con VAM=800 mg/dl. La 123 I-MIBG scintigrafia -WB conferma diagnosi di NB addominale Dx localizzato. Dopo IV cicli CHT (VP16/CARBO) si assiste a remissione della malattia, seguita da asportazione del 90% della massa. Persiste nella WB-RM piccolo residuo post-chirurgico paracavale

che al controllo MIBG dopo 7 mesi di follow up risulta negativo. A 15 mesi dalla remissione, dopo comparsa clinica di sola atassia ingravescente ma senza opsomiocloro, riscontro RM di recidiva surrenalica Dx, paravetebrale e linfonodale iliaca Sn confermate alla 123-I-MIBG di restaging. Dopo biopsia allargata (asportazione della massa surrenalica + LS e alcuni linfonodi locoregionali) viene eseguita 2 x (Topotecan/Endoxan) + 2 x (TVD) con raccolta staminali +CHT ad alte dosi con negativizzazione alla MIBG; dopo 2 mesi dalla sospensione la 123-I-MIBG mostra ricomparsa di fissazione a livello della zona interportocavale ed in RM aspetto attribuibile a lesione evolutiva. La chemioterapia si conferma il trattamento di prima scelta nel NB-Infant non-resectabile. La recidiva multipla suggerisce tuttavia il mancato controllo della malattia addominale.

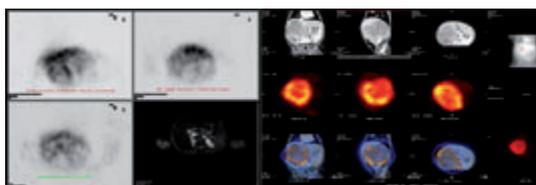


Figura 1.

D013

DALL' ASSESSMENT PSICO-DIAGNOSTICO AL REFERTO: UN POSSIBILE CONFRONTO CLINICO

A. Pinto, R. Capasso, B. Palmentieri, A. Grieco, A. Varonesi, P. Stellato

AORN "Santobono-Pausilipon", Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psico-Oncologia

INTRODUZIONE: L'Assessment Psico-Diagnostico in oncologia pediatrica viene considerato in modo marginale nella pratica clinica quotidiana e solo se associato alla ricerca medico-oncologica diventa oggetto di discussione. La letteratura scientifica sottolinea l'importanza di tre variabili da tener conto per valutare la reazione del bambino alla malattia organica grave acuta o cronica: la fase di sviluppo evolutivo, la dinamica relazionale pregressa madre-figlio/a, il carattere acuto e/o progressivo della malattia. Pertanto individuare tempestivamente indicatori di criticità conclamati o in fieri, può ridurre i rischi di una risposta disfunzionale o psicopatologica successiva. La strutturazione di un Assessment psicologico utile a rilevare l'impatto del "trauma malattia" sul paziente/famiglia è stato l'obiettivo perseguito dal Servizio al fine di condividere con i medici, la conoscenza di "rischi e obiettivi".

METODI: Tale assessment, ci ha consentito la rilevazione nel 1° mese dei seguenti aspetti: livello di rischio biopsico-sociale familiare (Kazak, 2006); percezione di gravità della malattia da parte del caregiver, in rapporto all'intensità di trattamento prevista (Kazak, 2012); impatto della malattia su paziente e dinamiche familiari; modelli di attaccamento del caregiver e osservazione del legame di attaccamento. Al termine del 2° mese: percezione di malattia del pz. e meccanismi di difesa; livello di resi-

lienza del caregiver e carico assistenziale (Novak, 1989).
CONCLUSIONI: È stato stilato un referto clinico, posto in cartella medica che nell'identificare i livelli di stress, ha segnalato gli interventi realizzati, gli obiettivi raggiunti e/o da raggiungere. Ciò al fine di monitorare l'evoluzione delle risposte del paziente/famiglia ed una rivalutazione dell'efficacia degli interventi.

D014

IPERPARATIROIDISMO PARANEOPLASTICO COME ESORDIO DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)

A. Pezzulla, A. Beccaria, A. Rotulo, G. Polleri, F. Fioredda, F. Pierri, C. Micalizzi

U.O. di Ematologia Clinica e di Laboratorio - IRCCS Giannina Gaslini - Università degli studi di Genova

L'ipercalcemia come sintomo d'esordio di LLA è un evento raro in età pediatrica, colpisce più frequentemente pazienti della seconda decade di vita, si associa spesso a lesioni osteolitiche diffuse, dolore e fratture spontanee, conta leucocitaria normale o bassa e assenza di blasti su sangue periferico. La produzione di peptide PTH-correlato (PTHrP), associato a osteolisi neoplastica e produzione di citochine (prostaglandine E) e di metaboliti attivi della vitamina D, è alla base dell'ipercalcemia paraneoplastica e di lesioni ossee caratteristiche. In letteratura non sono riportati dati univoci riguardo la prognosi, che dipende comunque dalle caratteristiche della malattia. Riportiamo il caso di un bambino di due anni giunto all'osservazione per progressivo rifiuto della deambulazione. Clinicamente presentava intenso dolore, anche a riposo, e febbre. Si valutava ipercalcemia (Ca 6.07 mEq/l) e ipoparatiroidismo (PTH 5 pc/mL) verosimilmente correlati alla secrezione paraneoplastica di PTHrP. Nella norma emocromo, ionogramma e vitamina D, assenti blasti su sangue periferico.

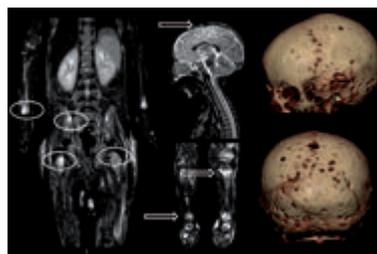


Figura 1.

Lo studio radiografico dimostrava aree di decalcificazione in corrispondenza delle ali iliache e degli arti inferiori. La RM total body mostrava multiple lesioni sia focali che diffuse alle ossa lunghe degli arti, bacino, coste, scapole, ossa del tarso bilateralmente, mandibola e teca cranica. Presente inoltre nefrocalcinosi con aumentato rapporto Calcio urinario/Creatinina urinaria (2,8, valori normali <0,3). L'iperidratazione endovenosa con soluzione fisiologica associata a Furosemide consentiva una rapida normalizzazione dell'omeostasi osteo-calcica. Per il sospetto di ipercalcemia paraneoplastica si attuava aspirato midollare diagnostico di LLA Common. Il bambino veni-

va quindi inserito nel protocollo AIEOP LLA 2017 osservazionale.

D015

PAZIENTI PEDIATRICI CON TUMORE CEREBRALE SOTTOPOSTI A PROTON-TERAPIA, L'ASSESSMENT NEUROPSICOLOGICO

V. Lo-Re, S. Rossi, I. Puglisi, D. Scarponi, F. Melchionda, B. Rombi, A. Prete, A. Pession

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico S. Orsola Malpighi

Vista la complessità della patologia e del trattamento dei pazienti con tumore cerebrale sottoposti ad intervento chirurgico e sottoposti a proton-terapia, dal 2016 l'ambulatorio di Psicologia dell'Unità Operativa di Pediatria effettua la valutazione neuropsicologica, prima del trattamento radiante. Sono previste le rivalutazioni a 10 e 24 mesi dalla fine del trattamento. La valutazione neuropsicologica, in accordo con il centro che eroga la proton-terapia, consiste nella somministrazione di test neurocognitivi volti ad indagare le competenze: cognitive, attentive, prassiche, mnestiche, linguistiche ed esecutive con l'obiettivo di verificare l'eventuale variazione di tali competenze nel tempo. L'analisi preliminare dei dati raccolti è riferibile ad un campione di 10 pazienti, con diagnosi di Tumore cerebrale, presi in carico presso il centro di Bologna successivamente ad intervento neurochirurgico. A fronte della complessità mostrata dai pazienti e dell'utilizzo delle batterie di valutazione neuropsicologica, è necessario un assessment che prevede: un setting dedicato, la compresenza di due psicologi valutatori; un totale di 6 ore di somministrazione, scoring e stesura della relazione clinica per i pazienti di età superiore a 5 anni; di 2 ore di somministrazione, scoring e stesura della relazione clinica nei pazienti di età inferiore a 5 anni.

D016

ATASSIA-TELEANGECTASIA E LINFOMA DI HODGKIN: APPROCCIO TERAPEUTICO PERSONALIZZATO

L. Cara, A. Nonnis, C. Atzeni, F. Corongiu, R. Mura
SC Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione Ospedale Pediatrico Microcitamico "A.Cao"

L'atassia-Teleangectasia (A-T) è una sindrome autosomica recessiva (prevalenza 1/100.000), dovuta alla mutazione del gene ATM, codificante un enzima di riparazione del DNA a doppia elica. È caratterizzata da atassia cerebellare progressiva, teleangectasie, immunodeficienza, suscettibilità alle radiazioni e ai chemioterapici ed elevato rischio di insorgenza di tumori entro i 20 anni. Mancano evidenze sull'approccio terapeutico e la prognosi delle neoplasie linfoproliferative appare nettamente inferiore rispetto alla popolazione generale. S.16 anni affetta da A-T, presenta linfadenopatia cervicale e sovraclaveare, febbre e sudorazione profusa. Gli accertamenti evidenziano addensamenti polmonari multipli, linfadenopatia mediastinica, lesioni focali epatospleniche. La

biopsia linfonodale pone diagnosi di Linfoma di Hodgkin classico a deplezione linfocitaria, stadio VI B. Lo schema chemioterapico adottato è stato ciclo OPPA (50% dose ideale). La risposta alla terapia dopo 2 cicli, valutata con RM ed ecografia ha mostrato riduzione volumetrica >50% di tutte le localizzazioni. La terapia proseguiva con 4 cicli COPDAC28 al 75% della dose. Durante tutta la terapia veniva eseguita terapia sostitutiva periodica con Ig ev, supporto nutrizionale, profilassi antibiotica e antifungina. La paziente è giunta al termine del trattamento in remissione morfologica e metabolica completa, senza eventi di rilievo. In particolare si segnala tossicità ematologica in linea con l'atteso (CTCAE 3°-4° grado nei primi 4 cicli) con tossicità epatica di 3°-4° grado durante tutto il trattamento. Nessun evento infettivo di rilievo. La paziente prosegue il follow-up in remissione. L'A-T rappresenta una sfida per l'oncologia pediatrica. La personalizzazione della terapia e delle valutazioni strumentali possono permettere un miglioramento della prognosi in pazienti con spiccata fragilità.

D017

Ritirato.

D018

MUSICOTERAPIA E NARRAZIONE : I SUONI CHE RACCONTANO

E. Miranda, L. Catapano, F. Arpino, B. Palmentieri, M. Palumbo, F. Camera

PO Pausilipon

La malattia oncologica minaccia il diritto alla vita determinando vissuti di perdita, sentimenti di inferiorità e inadeguatezza, rendendo il bambino spettatore indifeso di una realtà difficile da fronteggiare e a cui dare voce. Da anni presso il nostro Dipartimento sono utilizzate la Musicoterapia, tecnica non verbale che attraverso il suono e il suo intrinseco potere evocativo favorisce l'espressione dei vissuti emotivi e la Narrazione capace di trasformare il caos dell'esperienza in logos (Bruner, 1990). Il caso di G. è esplicativo dell'utilizzo congiunto della Musicoterapia e della Narrazione, che sono apparsi strumenti in grado di dare significato all'esperienza di malattia riordinando i fatti in una forma coerente in grado di recuperare il senso delle emozioni controllate e inespresse. G., 9 anni, affetta da Osteosarcoma, dopo il ricovero e le trasformazioni corporee conseguenti, mostra difficoltà nella verbalizzazione di vissuti e interrogativi legati alla propria condizione di malattia. È stato programmato un intervento di Musicoterapia in co-conduzione con uno psicologo del Servizio, che ha previsto con cadenza bisettimanale, l'utilizzo dello strumentario Orff e l'INTRODUZIONE: di un Diario di Bordo aperto a possibili scritture narrative. Il caso di G. ha mostrato come la Musicoterapia abbia permesso di lavorare le emozioni in seduta e di esprimerle successivamente attraverso il metodo narrativo con l'utilizzo del Diario di Bordo. Il racconto elicitato dai suoni è diventato il luogo dove ricomporre l'esperienza vissuta, dandole significato e rendendone intelligibile il senso drammatico, permet-

tendo a G. di porre domande mai verbalizzate sulla terapia e i suoi effetti sul corpo.

D019

UTILIZZO DI FIDAXOMICINA NEL TRATTAMENTO DI COLITE PERSISTENTE DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE IN UN BAMBINO CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

G. Polleri, A. Rotulo, A. Beccaria, A. Pezzulla, M. Calvillo, F. Pierri, F. Fioredda, E. Castagnola, C. Dufour

Università degli Studi di Genova, UOC Ematologia, IRCCS Istituto G. Gaslini

Bambino di 2 anni affetto da leucemia linfoblastica acuta T, alto rischio, trattato secondo protocollo AIEOP LLA 2009. In corso di III reinduzione si presenta neutropenico, febbrile, con evacuazioni (7/12h) di feci liquide e maleodoranti. È in scadenti condizioni cliniche, idratazione muco-cutanea scarsa e importanti disionie (ipokalemia, ipocalcemia, iponatriemia). Presso il nostro reparto, viene avviata terapia antibiotica empirica con piperacillina-tazobactam e amikacina e correzione degli squilibri elettrolitici. Gli esami microbiologici eseguiti sulle feci evidenziano positività per tossina A del Clostridium Difficile (TcdA), viene quindi avviata terapia con Metronidazolo (30 mg/kg/die). Si assiste a miglioramento delle condizioni cliniche, defervescenza, risalita dei valori ematologici ma l'alvo persiste diarroico e TcdA su feci ancora positiva. Si passa a farmaco di 2° linea, Vancomicina (40 mg/kg/die) senza beneficio clinico. Per la resistenza a Vancomicina, si decide di avviare Fidaxomicina (10mg/kg/die) per 10 giorni complessivi. L'alvo migliora ma la TcdA persiste positiva. Viene, quindi, eseguita ricerca degli acidi nucleici delle tossine A e B nelle feci (NAATs) che risulta negativa, confermando la completa efficacia della terapia con Fidaxomicina. In letteratura sono riportati pochi dati sull'utilizzo di Fidaxomicina come farmaco di 3° linea nella colite da Clostridium Difficile in età pediatrica. La nostra esperienza evidenzia la buona tollerabilità ed efficacia in caso di resistenza a Vancomicina. La NAATs risulta, inoltre, utile come metodo più specifico in caso di dubbia persistenza dell'infezione. Nei casi di mancata efficacia della Fidaxomicina, è indicata la tecnica, ancora sperimentale, del trapianto di microbioma fecale.

D020

C'È POSTA "ELETTRONICA" PER TE. AL VIA LO SMARTLAB NEUROBLASTOMA (NB)

M. Conte¹, A.R. Gigliotti¹, B. Galleni¹, G. Erminio¹, M. Verroca¹, G. Stabile², R. Haupt¹

¹Istituto Giannina Gaslini Genova, ²CINECA Consorzio Interuniversitario Bologna

Dopo il nuovo Registro Italiano NB (RINB) disponibile dal 2016 online su piattaforma CINECA sta per essere attivato su analogo supporto web lo SmartLab NB. Il progetto frutto della collaborazione tra Istituto G. Gaslini-Cineca e Fondazione Italiana Lotta al NB con-

sentirà agli operatori dei centri periferici di interagire in tempo reale con il centro coordinatore nazionale. Sarà infatti possibile compilare una scheda informatica di centralizzazione del materiale biologico, verificare l'arrivo del materiale e successivamente scaricare sul proprio PC i referti delle indagini eseguite in linea con la normativa vigente. Ciascun centro sarà dotato di tre utenze con password nominale responsabili dell'inserimento dei dati clinici nel sistema e dell'invio del materiale; nella prima fase il sistema sarà in grado di fornire i referti certificati relativi al profilo biochimico, allo studio morfologico del midollo osseo e al profilo genomico del tumore, successivamente sarà implementato con le informazioni anatomico-patologiche relative ai campioni centralizzati. Grazie allo SmartLab sarà possibile ottimizzare il flusso del materiale centralizzato e delle informazioni cliniche per ciascun caso di NB tra centro coordinatore e periferico riducendo i tempi di attesa, i possibili errori di interpretazione e/o trascrizione ancora frequenti su supporto cartaceo con un sensibile miglioramento della qualità del servizio offerto.

D021

RISCONTRO AL NEUROIMAGING DI LEUCOENCEFALOPATIA (LE) NEI PAZIENTI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) TRATTATA CON METHOTREXATE (MTX)

E. Tasso¹, G. Tessarin¹, A. Agostini¹, V. Pintabona², C. Gorio², V.M. Folsi², E. Bertoni², C. D'Ippolito², R.F. Schumacher², G. Milito³, L. Giordano³, F. Porta²

¹Clinica pediatrica, Scuola di specializzazione in Pediatria, ASST Spedali Civili di Brescia, ²UO di Oncoematologia pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia, ³UO di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, ASST Spedali Civili di Brescia

INTRODUZIONE: il MTX è essenziale nel trattamento della LLA; tuttavia può causare neurotossicità con imaging di LE in circa il 20% dei casi.

OBIETTIVI: descrivere la prevalenza della tossicità neurologica da MTX ed eventuali fattori favorenti.

METODI: sono stati inclusi pazienti esorditi dal 2013 al 2015 trattati secondo protocollo AIEOP LAL 2009; criteri di esclusione: positività SNC all'esordio, non disponibilità di RMN encefalo pre- e post-chemioterapia, radioterapia, trapianto di midollo osseo. Sono stati valutati stadio di malattia, clearance del MTX, comparsa di alterazioni acute neurologiche (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) durante il trattamento e loro correlazione con LE all'imaging di stop.

RISULTATI: 36 pazienti eleggibili (6 High Risk - HR); il 22.2% (8/36) ha presentato LE alla RMN di stop (20% dei non-HR, 33% degli HR). Il 50% dei pazienti con LE ha presentato rallentata escrezione del MTX, *versus* il 57% dei pazienti che non hanno presentato LE. Un solo paziente con LE aveva manifestato PRES nel corso del trattamento; i restanti 7 non avevano presentato manifestazioni neurologiche.

CONCLUSIONI: nella nostra esperienza l'uso del MTX si associa a LE con una frequenza paragonabile a quanto

descritto in letteratura; nella maggior parte dei casi la LE è decorsa asintomatica. Sembra esserci maggiore prevalenza nei pazienti HR, tale dato suggerisce una correlazione dose-effetto. Non pare esserci alcuna correlazione tra alterata escrezione di MTX ed incidenza di LE. Prospettiva futura di questo lavoro sarà aumentare la casistica e valutare l'eventuale impatto clinico a lungo termine nei pazienti con LE.

D022

UN RARO CASO DI APPENDICITE ACUTA IN BAMBINO AFFETTO DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA IN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

A. Demeca¹, L. Carpino¹, R. De-Marco¹, L. Di-Leone², N. Dodaro¹, C. Lobello¹, E. Madarena¹, M. Neri¹, G. Pugliese², C. Rossi¹, D. Sperli¹

¹UOC Pediatria, SO "Annunziata", AO Cosenza, ²UOC Chirurgia pediatrica, SO "Annunziata", AO Cosenza

INTRODUZIONE. L'appendicite acuta nei pazienti leucemici è rara e difficile da diagnosticare.

CASO CLINICO. Bambino di anni 4, affetto da LLA, in chemioterapia di induzione IA, secondo protocollo AIEOP LLA 2017, ricoverato per febbre in neutropenia trattata con piperacillina-tazobactam e amikacina. Alla ripresa clinica ed ematologica eseguita terza dose di vincristina e daunoblastina. Dopo 48 ore episodio di vomito e dolore addominale con stipsi; addome trattabile, globoso. Ecografia addome: nella norma. Dopo 12 ore peggioramento delle condizioni cliniche con febbre, dolore addominale e aumento della PCR (210 mg/L; v.n. fino a 5). Alla TC "quadro di addome acuto, ispessimento parietale e distensione delle anse del tenue, aria libera in peritoneo con versamento nel Douglas". Veniva sottoposto ad intervento chirurgico urgente con appendicectomia e toilette peritoneale. Descrizione intervento: "Versamento purulento diffuso, appendice gangrenosa e perforata". Veniva instaurata terapia antibiotica (meropenem+amikacina+metronidazolo) ed avviata NPT. Decorso postoperatorio privo di complicanze. L'aspirato midollare del giorno +33 mostrava remissione clinica completa. Il bambino ha completato la fase di induzione senza tossicità rilevante. Attualmente è in fase di consolidamento.

CONCLUSIONI. Nei bambini leucemici l'incidenza di appendicite è 0.5-1.5% e può manifestarsi con sintomi aspecifici per la sfumata risposta immune dovuta alla mielo e/o immunosoppressione. Utile la TC addome per una diagnosi precoce e per diagnosi differenziale con l'enterocolite neutropenica quando l'ecografia non è contributiva. Nei pazienti clinicamente stabili il trattamento è conservativo con terapia antibiotica. L'intervento chirurgico, preferibilmente per via laparoscopica, è il trattamento di elezione nei pazienti non clinicamente stabili come nel nostro caso.

D023

REPORT SULLE ATTIVITÀ PRELIMINARI DI UN GRUPPO DI COORDINATORI DI RICERCA CLINICA (CRC) IN AMBITO AIEOP: POTENZIALITÀ E PROSPETTIVE

S. Sorbara¹, C. Rizzari², S. Campora³, E. Barzanò⁴,

E. De-Luna⁵, C. Rosa⁶, G. Dastoli², S. Terella⁷, V. Cirillo⁸, G. Bisogno¹

¹Università di Padova, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, ²Fondazione MBBM, AO San Gerardo, ³ICON Plc, ⁴Istituto Nazionale Tumori, ⁵Università degli Studi di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, ⁶Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria MEYER, ⁷Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, ⁸Dipartimento di Oncoematologia e Medicina Trasfusionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

La sperimentazione clinica è condizione fondamentale per il progresso della medicina, soprattutto in oncologia dove la disponibilità di un farmaco sperimentale può essere l'unica opzione disponibile. Il CRC opera nell'ambito della ricerca e gestisce vari aspetti della conduzione di uno studio clinico, spesso con farmaci innovativi, ricoprendo un ruolo di coordinamento tra i vari professionisti del team di ricerca ed essendo responsabile della gestione dei dati. Il Gruppo Italiano Data Manager (GIDM) rappresenta dal 1998 tutti i CRC sparsi su territorio nazionale, conta ad oggi quasi 200 iscritti e ha lo SCOPO: principale di ottenere il riconoscimento ministeriale della figura professionale del CRC. Numerose società scientifiche, riconoscendo al CRC un ruolo chiave nell'implementazione degli studi clinici, hanno istituito diversi gruppi di lavoro: La Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) ha creato nel 2015 un Working Group CRC, attualmente composto da 9 membri afferenti alle principali aree geografiche italiane; La Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG) ha istituito nel 2017 il gruppo di lavoro "Data Manager e Infermiere di Ricerca". Il 24 gennaio 2018 è stato organizzato a Padova, sotto l'egida di alcuni GDL AIEOP, un corso per CRC già operanti in centri AIEOP cui hanno partecipato 40 professionisti del settore. Si è costituito un primo nucleo organizzato di CRC in ambito oncoematologico pediatrico intenzionato a: promuovere la formazione e l'aggiornamento professionale, operare uno scambio delle diverse conoscenze scientifiche, condividere e risolvere problematiche studio dipendenti, perseguire il riconoscimento nazionale della figura del CRC.

D024

L'IMPORTANZA DELLA VALUTAZIONE DELLA RELAZIONE MADRE-BAMBINO IN ONCOLOGIA: RELAZIONE SU UN CASO CLINICO

A. Pinto, M. Palumbo, B. Palmentieri, R. Capasso

Presidio Ospedaliero Pausilipon

"Che cosa vede il bambino quando guarda il viso della madre? Secondo me di solito ciò che il bambino vede è se stesso. [...] Ciò che essa (la madre) appare è in rapporto con ciò che essa scorge" (Winnicott 1967). Questo articolo del 1967 ancora oggi muove il clinico a porsi interrogativi fondamentali rispetto alla relazione madre-bambino. Diversi studi hanno confermato che il lavoro col paziente pediatrico è imprescindibile da quello con genitori, ancor di più se irrompe una malattia grave come

quella tumorale (Fabbro 2012). A tale riguardo il caso di un piccolo paziente di 4 anni, affetto da medulloblastoma al IV stadio, in cui la domanda d'intervento dei genitori, ritardata a causa dell'iter terapeutico (trasferimento altre sedi) ha reso possibile, non solo la valutazione della dinamica relazionale sottostante ma il successivo intervento terapeutico. L'accettazione della madre di essere inclusa nella valutazione diagnostica, nella fase di accoglienza/consenso ha consentito alla stessa la consapevolezza che la malattia abbia solo aggravato la condizione pregressa (di depressione) caricando il bambino (di aggressività reattiva) ponendo quest'ultimo in una condizione di rischio (rifiuto del cibo). Da qui la necessità di un invio psico-terapeutico e un monitoraggio ambulatoriale della relazione madre-bambino. Conclusione: La prevenzione del disagio/psicopatologia evolutiva è sicuramente parte importante dell'intervento psico-oncologico, tanto da ritenere indispensabile che la valutazione del bambino includa quella della relazione madre-figlio come avviene nel resto della psicologia ospedaliera, superando il dilemma dell'inclusione attraverso lo strutturarsi di un rapporto di fiducia.

D025

CHIRURGIA CONSERVATIVA COME POTENZIALE FATTORE DI RISCHIO PER RECIDIVA NEL TUMORE DI WILMS: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

A. Schiavetti, D.A. Cozzi
Università "La Sapienza"

OBIETTIVI: valutare il significato prognostico della chirurgia conservativa del tumore di Wilms (TW) come fattore di rischio per recidiva rispetto ad altri fattori prognostici noti.

METODI: revisione retrospettiva dei casi trattati per TW in 27 anni in un singolo centro. Fattori prognostici analizzati: età, genere, stadio, istologia e tipo di chirurgia (nephrectomia totale *versus* chirurgia conservativa). I casi che hanno presentato recidiva sono stati analizzati per "outcome" dividendoli in 2 gruppi (rischio standard e alto rischio).

RISULTATI: 64 casi (5 esclusi per follow-up breve), fuori terapia da un minimo di 12 e un massimo di 320 mesi, sono stati trattati secondo consecutivi protocolli SIOP; 49 hanno ricevuto nephrectomia e 15 (13 unilaterali e 2 bilaterali) chirurgia conservativa. Nove casi (14%)-8F/1M;età mediana 60 mesi, range 18-139 - con TW unilaterale hanno presentato recidiva. Otto casi avevano ricevuto nephrectomia e 1 chirurgia conservativa. I fattori statisticamente significativi per rischio di recidiva sono stati l'istologia sfavorevole ($p < 0,002$) e lo stadio III ($< 0,02$). La percentuale di recidiva è stata del 16,2% e del 6,6% dopo nephrectomia e chirurgia conservativa, rispettivamente ($p = ns$), la recidiva locale dell'8% e 6,6% dopo nephrectomia e chirurgia conservativa, rispettivamente. La sopravvivenza libera da malattia varia significativamente tra gruppo I e gruppo II (100% vs 17%, $p < 0,05$ - follow-up mediano di 150 mesi-). Il paziente con recidiva dopo chirurgia conservativa era nel gruppo I.

CONCLUSIONI: la chirurgia conservativa non è stato un fattore di rischio per recidiva. I pazienti con rischio standard di recidiva hanno un'ottima prognosi.

D026

CHEMIOTERAPIA COMPLICATA DA FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE IN PAZIENTE CON NEUROBLASTOMA PORTATRICE DI MUTAZIONE DEL GENE DELLA RIANODINA2 (RYR2). THE OTHER SIDE OF THE MOON THROUGH THE PHARMACOGENOMIC TELESCOPE

A. Maggio¹, G. Di-Stolfo², S. Mastroianno², A. Spirito¹, L. Miglionico¹, A. Ciliberti¹, M. Maruzzi¹, A. Locatelli¹, R. De-Santis¹, P. Palumbo³, M. Castori³, M. Conoscitore⁴, M.A. Borrelli⁴, F.R. Consiglio⁴, M. Casolino⁴, M. Pettoello-Mantovani⁴, S. Ladogana¹

¹UOC di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, ²UO Cardiologia UTIC IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, ³UO Genetica Medica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, ⁴Scuola di Specializzazione di Pediatria-Università di Foggia

I protocolli chemioterapici attualmente in uso sono standardizzati sulla scorta degli studi multicentrici, alla luce della risposta media del tumore al trattamento; ogni paziente presenta una propria peculiarità biologica, al di là della caratterizzazione oncologica, la cui importanza viene sempre meglio affrontata dall'approccio farmacogenomico. D.F. una bambina di 14 mesi affetta da sordità neurosensoriale congenita e riscontro occasionale di massa addominale e mediastinica. La biopsia linfonodale e la positività degli acidi urinari ponevano diagnosi di neuroblastoma in stadio IV, N-Myc non amplificato. L'iniziale valutazione cardiologica nei limiti, permetteva l'arruolamento nel protocollo SIOP NB-AR 01. Durante il 7° ciclo schema COJEC con Cisplatino, si assisteva ad arresto cardiocircolatorio (FV) trattato con rianimazione cardiopolmonare e defibrillazione efficace con ripristino di circolo. La rivalutazione aritmologica successiva, coadiuvata dall'analisi genetica, mostrava una mutazione patologica del gene RYR, codificante per il recettore della proteina ryanodina 2 (RyR2), codificante per il canale di rilascio del calcio sul reticolo sarcoplasmatico, essenziale all'accoppiamento elettromeccanico del cardiomiocita e associato a tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT). Il modello fisiopatologico plausibile è rappresentato da un'instabilità elettrica determinata dal compromesso rilascio di calcio dal recettore RyR2 disfunzionante, amplificato dal cisplatino, già associato in letteratura a disarrangiamento della membrana sarcoplasmatica. Alla luce della sospetta cardiotoxicità del cisplatino, in presenza di malattia residua, è stato proseguita chemioterapia con schema TOTEM (non cardiotossico) a SCOPO: neoadiuvante per eventuale chirurgia. L'esperienza descritta pone riflessioni sulle implicazioni attuali della farmacogenomica, nel permettere un'adeguata stratificazione della cardiotoxicità individual-

mente determinata, secondo un modello di medicina personalizzata auspicabile nel prossimo futuro.

D027

UN RARO CASO DI TUMORE NEUROENDOCRINO (NET) PEDIATRICO

R. Angarano, C. Novielli, V. Palladino, V.A. Monno, M. Grassi, F. De-Leonardis, N. Santoro

UOC Pediatria ad indirizzo oncoematologico ospedaliera, AUOC Policlinico, Bari

I tumori neuroendocrini (NET) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie con caratteristiche cliniche e biologiche che si diversificano a seconda della sede di insorgenza e del grado di proliferazione tumorale espresso come Ki67. I carcinoidi appendicolari costituiscono l'80% dei NET in età pediatrica, mentre le localizzazioni extra-appendicolari sono rare ed associate ad un maggior rischio di metastasi e recidive. Il paziente, M, 16 anni, è giunto alla nostra attenzione per febbre persistente, ematochezia ed anemia. L'EGDS documentava una gastrite erosiva, ulcera duodenale, polipo cardiace e la TC addome multiple lesioni epatiche sospette per secondarismo. Escluse cause di natura infettiva ed autoimmune, le indagini biochimiche mostravano una gastrinemia lievemente superiore alla norma. La biopsia epatica ecoguidata poneva diagnosi di localizzazione epatica di tumore neuroendocrino moderatamente differenziato (NET G2), Ki67 15%. La ricerca del tumore primitivo con RM addome e scintigrafia con octreotide ha dato esito negativo (captanti le lesioni epatiche). È stata eseguita PET con peptidi analoghi della somatostatina marcati con ⁶⁸Ga che ha permesso di identificare una lesione nodulare tra pancreas e stomaco, oltre le note metastasi epatiche. Attualmente il ragazzo è in terapia con Lanreotide, terapia d'elezione per i NET a basso grado. I NET sebbene rari in età pediatrica vanno comunque sospettati, e perseguita l'identificazione del tumore primitivo grazie anche alla disponibilità di nuove indagini in grado di coniugare il dato funzionale con quello anatomico.

D028

LIMITI DELLA SCINTIGRAFIA OSSEA NELLA STADIAZIONE DEL BLASTOMA PLEURO POLMONARE TIPO III: DESCRIZIONE DI UN CASO

A. Coccio¹, V. Simone¹, P. Giordano², E. Rossi², L. Fanciullo¹, F. La-Torre¹, A. Tornesello¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica PO "V. Fazzi" Lecce, ²UOC Radiologia PO "V. Fazzi" Lecce

Il blastoma pleuro-polmonare (PPB) è una rara neoplasia aggressiva ad origine mesenchimale. Si presenta solo occasionalmente metastatica alla diagnosi ed una delle localizzazioni più frequenti è l'osso. Da una recente revisione della letteratura, eseguita dal gruppo EXPeRT, su 65 pazienti arruolati, solo tre presentavano metastasi all'esordio, di cui due all'osso. Riportiamo il caso di un bambino di 4 anni giunto alla nostra attenzione per riscontro occasionale di massa polmonare destra con secondarismi ossei. Il paziente si era recato in PS per

dolore toracico ingravescente, insorto dopo trauma ed astenia progressiva. La TAC total body confermava la presenza di una lesione del III medio-superiore polmone destro, che prendeva contatto con la pleura costale ed esercitava effetto compressivo sul bronco lobare superiore e mostrava una lesione sternale, un crollo vertebrale di D10 ed una lesione acetabolare sinistra. La scintigrafia ossea era negativa. La PET-TC invece confermava le lesioni ossee, suggerendo la natura puramente osteolitica delle lesioni. Il paziente veniva sottoposto a biopsia ecoguidata, positiva per blastoma pleuro-polmonare tipo III; Ki 67: 80%. Ha iniziato trattamento chemioterapico secondo combinazione farmacologica IVADo, di cui ha eseguito attualmente due cicli. È in corso lo studio dello stato mutazionale di DICER 1. La stadiazione del PPB non è attualmente standardizzata, considerata la rarità della patologia. Il nostro caso suggerisce la possibile mancanza di accuratezza diagnostica della scintigrafia ossea. Tale evidenza va supportata dalla revisione di un campione più ampio di pazienti.

D029

UNA RARA DIAGNOSI IN PEDIATRIA

A. Moretti, D. Simoncini, D. Graziani, C. Piccolo, G. Robustelli, M. Marinoni, M. Agosti

Dipartimento della Donna e del Bambino, Ospedale "F. Del Ponte", Università dell'Insubria

Presentiamo il caso di K. 16 anni presentatasi presso PS per la comparsa di tosse ed emottisi in apiressia. In APR riferita amenorrea secondaria da cinque mesi. All'esame obiettivo si riscontrava addome globoso con marcata epatomegalia con nodularità palpabili ai quadranti inferiori. Stabilizzate le condizioni cliniche e somministrati acido tranexamico e vitamina K, giungevano esiti ematochimici che mostravano anemia e rialzo delle transaminasi. Eseguita in urgenza TC torace e addome con riscontro a livello del lobo epatico sinistro voluminosa massa e diffusa infiltrazione neoplastica del fegato con plurime formazioni nodulari di significato ripetitivo nel parenchima polmonare e a livello mediastinico, linfonodi ascellari fusati e carcinosi peritoneale. Veniva pertanto riferita a INT di Milano, dove effettuavano agobiopsia di una lesione pleurica con diagnosi di carcinoma epatocellulare. Alfafetoproteina negativa, Ca125 pari a 781 U/mL. Avviato trattamento chemioterapico secondo schema GEMOX (Gemcitabina e Oxaliplatino). Dopo due cicli di chemioterapia, dato il progressivo incremento delle transaminasi si è deciso di effettuare un terzo ciclo con solo Oxaliplatino. Le condizioni di K si mantengono accettabili e stazionarie ad oggi. Il nostro SCOPO: è quello di enfatizzare sulle possibili manifestazioni di un tumore raro in età pediatrica ma che può presentarsi nei reparti di urgenza con complicanze causate dalla sua progressione. Il carcinoma epatocellulare (HCC) rappresenta infatti lo 0.5-1% di tutti i tumori pediatrici. La chirurgia ha un ruolo centrale nella terapia ma solo una minoranza dei casi si presenta alla diagnosi con un tumore resecabile, per cui c'è grande attenzione alle terapie farmacologiche sistemiche.

D030

RECIDIVA ADDOMINALE DIFFUSA DOPO ASPORTAZIONE CHIRURGICA PER EMORRAGIA SURRENALICA POST-TRAUMATICA DI NB-L1

M. Allocca¹, A. Martini¹, C. Olianti¹, A.L. Perrone², C. Cappelli³, A. Tondo²

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, ²Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer, ³Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa

Il neuroblastoma (NB) è caratterizzato da estrema eterogeneità: numerosi parametri intervengono nella stratificazione del rischio che determina il tipo di trattamento. Presentiamo il caso di un paziente di 8 anni con diagnosi occasionale di NB surrenalico destro NB-L1, N-Myc non amplificato, con delezioni 1p e 11q, dopo trauma con spandimento emorragico. Dopo la rimozione chirurgica, la 123I-MIBG SPECT non mostra presenza di malattia residua, salvo lieve focalità in loggia surrenalica destra. Dopo 20 giorni dimostrazione RM di recidiva addominale diffusa, confermata alla 123I-MIBG SPECT senza interessamento midollare. Mieloaspirato negativo per infiltrazione neuroblastica. Viene trattato secondo protocollo SIOPEB NBHR-01 con reazioni avverse intercorrenti: dopo 2 cicli COJEC evidenza RM di risposta parziale con limitazione della malattia in sede perirenale destra; persistenza di malattia alla 123I-MIBG SPECT e confermata alla RM alla fine di 4 cicli COJEC e 2 TVD a livello paravertebrale (all'altezza di D12 e L1-L2), interporto-cavale e sul profilo del VI segmento epatico.

La successiva intensificazione con ICE viene interrotta per grave tossicità, mucosite II-III, neutropenia, infezioni, ed RMN+123I-MIBG evidenziano progressione di malattia in sede postero-laterale renale destra: vista la scarsa risposta terapeutica delle lesioni residue a fronte della grave tossicità, si intraprende terapia radiometabolica con 455mCi di 131I-MIBG: malattia stabile alla 123I-MIBG e progressione alla RM. Al restaging MIBG-RM in previsione di asportazione chirurgica della malattia addominale riscontro di interessamento sacrale ed alla TC torace metastasi polmonari bilaterali. Il programma terapeutico viene modificato con necessità di biopsia della lesione tumorale ed aspirato midollare per tipizzazione dei marcatori tumorali per eventuale terapia biologica, e chemioterapia con Temozolamide e Irinotecan (TEMIRI).

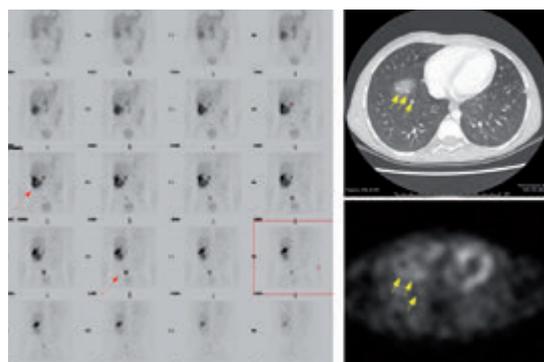


Figura 1



MEDICI - Relazioni

LE LEUCEMIE ACUTE MIELOIDI DEL BAMBINO NELL'ERA DEL NEXT GENERATION SEQUENCING: NUOVE FRONTIERE DIAGNOSTICHE

R. Masetti, A. Pession

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnoli, Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna

Nonostante la leucemia acuta mieloide (LAM) dell'età pediatrica sia ancora gravata da una sopravvivenza libera da eventi globale di circa il 55-60% a 5 anni dalla diagnosi, l'utilizzo di nuove tecnologie quali il next generation sequencing (NGS) sta contribuendo, in questi anni, alla creazione di un nuovo paradigma diagnostico e di trattamento della malattia. Il potenziamento dello sviluppo di tecniche di NGS ha non solo consentito di apprezzare la scoperta di molti "leukemia-associated genetic alterations" ma ha anche contribuito a delineare profili di evoluzione clonale della LAM, determinanti per una più completa comprensione biologica della malattia. L'NGS ha inoltre contribuito ad una profonda caratterizzazione della singolarità della forma pediatrica della LAM, diversa da quella dell'adulto. Ne sono un esempio la scoperta di nuove fusioni o fusioni focali di geni come MBNL1, ZEB2 and ELF1 prevalenti nei giovani e assenti nell'adulto (mentre mutazioni di DNMT3A and TP53, comuni nell'adulto, sono quasi assenti nei casi pediatrici). Nella forma pediatrica e del giovane adulto si riscontra una alta frequenza di recurrent mutations specifiche in MYC-

ITD, NRAS, KRAS and WT1 e per esempio per quanto riguarda FLT3 sono state identificate mutazioni "pediatric-specific". Inoltre grazie all'NGS (in particolare whole exome sequencing ma anche whole transcriptome) alcuni sottogruppi di LAM sono stati intensamente caratterizzati come le leucemie acute megacarioblastiche (AMKL) non-Down. In questa forma sono state infatti identificate nuove tipologie di alterazioni eminentemente pediatriche come il trascritto GLIS2-ETO2, prevalente in circa il 18% di AMKL, assente nell'adulto e caratterizzato da prognosi infausta, e sono stati tracciati nuovi orizzonti prognostici diversificati a seconda dell'aberrazione ricorrente (RBM15-MKL1, CBFA2T3-GLIS2, KMT2A e NUP98-KDM5A). Questo ha contribuito in maniera significativa anche a diversificare il modello di trattamento di un sottogruppo, come le AMKL, che in epoca precedente al sequencing disponeva di pochi fattori prognostici clinico-laboratoristico cui affidarsi per definire il rischio di ricaduta. L'NGS ha inoltre permesso di rispondere ad alcune domande di fondamentale importanza nella biologia della LAM pediatrica come per esempio la valutazione dell'impatto di diverse signatures di metilazione (non identificando clusters specifici associati a prognosi diversificata) oppure delineando l'impatto di alcuni micrRNA che "modellano" lo scenario trascrittomico della malattia, infine tracciando modelli di evoluzione clonale e consegnandoci una idea di policlonalità profonda ed eterogeneità della malattia che prima erano solo

ipotizzate e non dimostrate. Ultimo capitolo, non meno importante, è il contributo profondo che l'NGS può fornire in termini di screening di "predisposing-AML genes", tema quanto mai cogente in ambito pediatrico con importanti riflessi etici di grande ricaduta nella pratica clinica. Se per le leucemia acute linfoblastiche si può parlare di una vera rivoluzione legata all'NGS, come quella avvenuta negli ultimi 10 anni, per le LAM è opportuno essere più cauti, per ora, ma è certo che questa metodica stia cambiando in maniera non banale gli scenari e le prospettive con cui stiamo osservando la biologia di questa malattia oggi.

NEOPLASIE TIROIDEE

M. Muraca

Unità di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

I lungosopravvissuti da tumore in età pediatrica (CCS) hanno un rischio aumentato di sviluppare un tumore secondario (SMN). La radioterapia è uno dei maggiori fattori di rischio e i tumori tiroidei secondari (STC) hanno una maggior probabilità di svilupparsi tra i CCS irradiati. Anche gli agenti alchilanti, utilizzati nel trattamento dei tumori pediatrici, sono associati al rischio di differenti effetti a lungo termine. A tutt'oggi linee guida per la prevenzione e trattamento delle complicanze di tali terapie sono spesso mancanti o discordanti. Presso l'Istituto Giannina Gaslini di Genova è attivo un ambulatorio che ha lo scopo di riconoscere e trattare precocemente la comparsa di effetti collaterali. Grande attenzione viene posta al fine dell'identificazione e del trattamento dei tumori secondari della tiroide. I sopravvissuti trattati tra il 1975 e il 2013 presso l'Istituto con almeno due anni di follow up dalla fine elettiva delle cure sono stati valutati presso l'ambulatorio. Per ogni paziente è stata valutata la dose e le sedi di radioterapia e la dose di terapia alchilante espressa come dose equivalente di ciclofosfamide (CED). Alla visita di follow up tutti i pazienti sono stati sottoposti a un esame obiettivo comprensivo della palpazione della tiroide mentre i soggetti trattati con radioterapia nei campi potenzialmente coinvolgenti la tiroide sono stati sottoposti annualmente all'esecuzione di ecografia della tiroide. L'agobiopsia è stata eseguita nel caso di riscontro di noduli di diametro maggiore di 10 mm. Il rischio cumulativo di tumore tiroideo secondario è stato calcolato con il metodo di Kaplan-Meier. 632 individui, trattati presso il Nostro Istituto per tumore pediatrico (312 maschi; 49.4%) e con un follow up mediano dalla diagnosi di 10,1 anni (range 2.5-38.9), sono stati valutati. Di questi 147 (23.3%) sono stati trattati con radioterapia ai campi coinvolgenti la tiroide e 453 (71.7%) hanno ricevuto una terapia con agenti alchilanti. 19 (3%) pazienti hanno sviluppato un STC tra i 5.1 e i 31.7 anni dopo la diagnosi del primo tumore. In tutti i casi la diagnosi istologica è stata di carcinoma papillare. Di questi 12 (3.8%) sono stati diagnosticati a soggetti di sesso maschile. I tumori tiroidei secondari si sono sviluppati soprattutto tra i 147 CCS trattati con radioterapia ai campi coinvolgenti la tiroide (n=15; 7,7%) piuttosto che

tra i soggetti non irradiati o irradiati in altri campi (n=4; 0,8%) $P<0.0001$. Dei 4 pazienti con STC non irradiati alla tiroide una era una ragazza con Sindrome di Proteus; il secondo caso una sindrome MEN2B; mentre il terzo e quarto caso erano sarcomi di Ewing senza predisposizioni genetiche. Il rischio cumulativo complessivo di sviluppare un SCT è stato del 7.9% (95% CI 4.7-13.2). Dopo stratificazione per l'esposizione alla radioterapia il rischio era 16.7% (95% CI 9-27.9) tra i sopravvissuti trattati con radioterapia alla tiroide e 3.3% (95% CI 1.1-10) tra quelli non irradiati alla tiroide $P<0.0001$. Il trattamento con agenti alchilanti non è risultato associato al rischio di sviluppare STC. Un'attiva sorveglianza per le neoplasie tiroidee è raccomandata nei CCS trattati con radioterapia nei campi coinvolgenti la tiroide.

NUOVE INDICAZIONI PER IL TRAPIANTO NELLE PID

F. Porta, M. Maffei

Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia

Il trapianto di cellule staminali (HSCT) è considerato a tutt'oggi il trattamento terapeutico principale per la maggior parte delle immunodeficienze primitive (PID). Dopo 50 anni dal primo trapianto di una PID, avvenuto nel 1968, molti sono i traguardi raggiunti in termini di sopravvivenza e perfezionamento delle tecniche. Una miglior selezione del donatore, una sempre più raffinata manipolazione delle cellule, una miglior gestione delle complicanze e una selezione più efficace del condizionamento, hanno permesso di raggiungere una sopravvivenza post trapianto pari a circa il 90% per la maggior parte delle PID. Inoltre, grazie all'avvento della next-generation sequencing oggi è possibile diagnosticare nuove immunodeficienze la cui presentazione clinica può arricchirsi di ulteriori sintomi, come fenomeni di autoimmunità e immunodisregolazione. Per quanto riguarda le SCID, le forme più gravi di PID, con una mortalità elevatissima entro i primi 12-18 mesi se non trattate, HSCT è l'unica valida opzione terapeutica, fatta eccezione per alcune SCID per cui è possibile la terapia enzimatica sostitutiva e la terapia genica (es. ADA SCID). È ormai dimostrato che in caso di SCID il trapianto deve essere effettuato il prima possibile, dato che la sopravvivenza in questi casi è fortemente condizionata dalle infezioni e dalle comorbidity preesistenti. Per tale motivo la possibilità di avviare anche in Italia un possibile screening neonatale potrebbe ulteriormente migliorare l'outcome dei pazienti con SCID. Negli ultimi anni si è ulteriormente approfondito l'approccio al condizionamento delle SCID, cercando di ridurre la tossicità preferendo analoghi del busulfano, il treosulfano e dove è possibile regimi a minimi intensità tramite l'uso di anticorpi monoclonali. Nei difetti stromali di origine timica (Sindrome di Di George, sindrome CHARGE) e nei difetti di FOXN1 si sono ottenuti ottimi risultati con i trapianti di timo. Nelle sindromi di Wiskott-Aldrich HSCT rappresenta ancora oggi la miglior opzione terapeutica. Molte

altre PID sono state trattate con il trapianto di cellule staminali e se fino a pochi anni fa, l'indicazione esclusiva al trapianto era rivolta solo alle forme combinate (SCID), oggi la lista delle immunodeficienze per cui è indicata tale opzione terapeutica si sta allargando. Alcune forme di PID associate a difetti nella citotossicità (es. sindromi emofagocitiche familiari), difetto dei fagociti (CGD, LAD deficiency, GATA2 deficiency), patologie autoimmuni comprese forme di immunodisregolazione, poliendocrinopatia, enteropatia (difetti dell'IL-10 STAT-3 gain of function, CTLA-4 deficiency) hanno ora indicazione al trapianto di cellule staminali. Un fratello HLA compatibile rimane la prima scelta per tutti i trapianti allogeneici ma in caso di assenza di un donatore compatibile, è possibile utilizzare un donatore aploidentico effettuando una selezione dei linfociti $\alpha\beta+$ (maggiori responsabili di GVHD) e selezionando i $\gamma\delta+$, utili per la difesa dai virus e la graft versus leukemia. Un'alternativa più economica è il trapianto aploidentico non manipolato successivamente seguito da due dosi di ciclofosfamide entro la prima settimana dal trapianto, approccio storicamente più utilizzato in campo oncologico. In conclusione ancora oggi HSCT, soprattutto alla luce degli ultimi progressi, rimane una valida opzione terapeutica non solo in caso di SCID ma anche in presenza di altre PID.

BIBLIOGRAFIA

- Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies F1000Research 2015, 4(F1000 Faculty Rev):1459 (doi: 10.12688/f1000research.7013.1).
- Slatter M, Gennery A. Hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency - conventional and emerging indications. Expert Rev Clin Immunol. 2018 Feb;14(2):103-114. (doi: 10.1080/1744666X.2018.1424627).

Tabella 1.

NUOVE INDICAZIONI ALL'HSCT
DOCK8 deficiency
Signal transducer and activator of transcription 1 gain of function (STAT1 GOF)
Multiple intestinal atresia with combined immune deficiency related to TTC7A defect (TTC7A)
Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 deficiency (CTLA4)
Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases due to complete IL12RB1 deficiency (IL12RB1 def)
Lipopolysaccharide-Responsive And Beige-Like Anchor Protein deficiency (LRBA deficiency)
Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X linked (IPEX syndrome)
Activated PI3K- δ syndrome (APDS)

IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NELLE MALATTIE LISOSOMIALI E PEROSSISOMIALI

A. Rovelli

Centro Trapianto Midollo Osseo, Clinica Pediatrica

dell'Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza

Le malattie lisosomiali e perossisomiali sono un gruppo di malattie rare estremamente eterogeneo dovute ad errori congeniti del metabolismo a trasmissione autosomica recessiva o legati al cromosoma X, comprendenti i deficit di enzimi lisosomiali (es. mucopolisaccaridosi, MPS), anomalie nella funzione dei perossisomi (es. adrenoleucodistrofia, X-ALD) e altri. Sono caratterizzate da patologia multiorgano progressivamente devastante e/o alterazioni severe delle funzioni neurologiche e neurocognitive. Per quanto in molti casi vi sia una correlazione genotipo/fenotipo, in altrettanti la natura privata della mutazione non consente una predizione certa della storia naturale. Nelle malattie a fenotipo severo l'insorgenza delle manifestazioni è usualmente precoce, già nella prima infanzia o nei primi anni di vita, ma alcune possono esordire anche in età adulta. Nell'ultimo decennio numerose terapie si sono rese disponibili per molte di queste malattie, ma, per alcune di esse, solo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è efficace nel modificare la storia naturale "shiftando" il fenotipo severo verso uno significativamente più attenuato. La decisione per il trapianto nello specifico caso è complessa, multidisciplinare e basata su un bilancio dei rischi e dei potenziali benefici della procedura prendendo in considerazione il tipo di malattia, l'età all'esordio, la curva di progressione, il fenotipo atteso, i valori e le aspettative della famiglia. Una diagnosi precoce ed il pronto riferimento ad un centro esperto sono fondamentali per ottenere il miglior "outcome": i pazienti trapiantati precocemente o in una fase pre-sintomatica hanno le migliori possibilità di correzione dei loro sintomi somatici e della curva di sviluppo neurocognitivo. Malattie molto rapidamente progressive sono difficilmente trattabili col trapianto e per queste anzi il TCSE dovrebbe essere considerato controindicato. Oggi il TCSE per queste malattie è una procedura significativamente più sicura che in passato e per questo si sta riconsiderando la possibilità di offrirlo a casi selezionati con forme un tempo considerate non beneficiare dal TCSE sulla scorta di conoscenze oggi obsolete o con fenotipo meno severo come alternativa alla terapia enzimatica sostitutiva a vita e in considerazione delle numerose disabilità cui comunque andranno incontro. Il condizionamento è usualmente pienamente mieloablativo per favorire l'"engraftment" mieloide ed ottenere uno stabile e robusto attecchimento con la più alta chimera possibile (la chimera ed il livello enzimatico ottenuto correlano con le possibilità di correzione). Nell'ultimo decennio, in tutto il mondo, sono stati eseguiti circa 2000 TCSE per queste malattie. La cooperazione e la ricerca internazionale hanno consentito per la malattia tra queste numericamente più rappresentata nella coorte dei sottoposti a TCSE, la MPS tipo I-H, di definire robuste raccomandazioni e in modo esteso vantaggi e limiti (cioè il "burden" residuo di malattia) del TCSE; lo stesso purtroppo non è ancora stato realizzato per altre malattie. La terapia genica può consentire livelli sovranormali di enzima con risultati notevoli in malattie non responsive al TCSE (ad esempio leucodistrofia

metacromatica, realtà clinica, o MPS tipo III, sperimentale) o produrre “outcomes” sovrapponibili al TCSE convenzionale (ad es. X-ALD) con minor tossicità trapianto-correlata. Lo scenario terapeutico è oggi dunque complesso richiedendo una continua ridefinizione della combinazione dei trattamenti e del ruolo del TCSE convenzionale. Inoltre, lo screening neonatale sta emergendo come un’opzione progressivamente più disponibile per alcune di queste malattie, favorendo la possibilità di un trattamento precoce in alcune, ma ponendo problemi etici in altre. I centri che trattano bambini con queste patologie devono lavorare sinergicamente e nel contesto, quando possibile, di “trials” internazionali così che l’esperienza cumulativa possa portare a migliori raccomandazioni e sviluppo di nuove strategie.

RADIOTERAPIA CON FOTONI

G. Scarzello, M.S. Buzzaccarini, V. Santoro,
M. Nizzaro, A. Ghirelli, L. Corti

*UOC di radioterapia, Istituto Oncologico Veneto IOV,
IRCCS, Padova, Italia*

In tutte le forme di neoplasia, sia nel campo pediatrico che dell’adulto, la moderna oncologia si evolve costantemente nella ricerca di nuove terapie o nuove tecniche che migliorino il controllo di malattia e la sopravvivenza. Una volta raggiunto un risultato soddisfacente in questo obiettivo primario, la ricerca si volge ad indagare nuove possibilità di diminuire l’intensità della terapia, nella fattispecie di riduzione di dose e di volumi irradiati, in modo da minimizzare la tossicità a lungo termine senza compromettere i risultati raggiunti. Le nuove tecnologie, inserite in trials clinici condotti con rigore, hanno permesso nel corso degli anni una sensibile riduzione dei volumi bersaglio e i nuovi farmaci un’altrettanto sensibile riduzione di dose. La continua evoluzione delle apparecchiature permetterà di proseguire questo percorso in modo tanto più rapido e significativo quanto più miglioreranno le nostre conoscenze nella biologia di questi tumori. L’imaging gioca un ruolo di estrema importanza in oncologia, nella diagnosi, nella stadiazione, nella valutazione della risposta e nel successivo follow-up ed è essenziale nell’elaborazione di un piano di trattamento radiante. Finora l’analisi dell’imaging clinico si è basata su una valutazione visiva di dati quantitativi relativamen-

te modesti, approccio indubbiamente efficace in ambito diagnostico, ma assolutamente insufficiente nella caratterizzazione di malattia, nell’identificazione di parametri predittivi affidabili e nella quantificazione precoce della risposta al trattamento. La radiomica sta emergendo come strumento promettente per l’identificazione di biomarkers che definiscono la natura della neoplasia, può essere applicata a qualsiasi tipo di imaging standard come TAC, RMN o PET ed utilizzata in diagnosi, formulazione della prognosi e valutazione della risposta al trattamento. Quando associata ad appropriati strumenti statistici e bioinformatici, permette di formulare modelli potenzialmente in grado di predire con accuratezza l’outcome. Strettamente correlata è la radiogenomica che studia le relazioni fra le caratteristiche radiomiche del tessuto e la sua composizione molecolare, cercando di definire le basi biologiche della formazione di una determinata immagine. In ambito radioterapico tutto questo rappresenta una potenziale possibilità di identificare la terapia ottimale per ogni paziente ed il successivo workflow individuale di follow-up. Attualmente è ormai chiaro il concetto del potenziale progresso che la radiomica potrà indurre nella “adaptive radiation therapy”, particolarmente nei tumori con significativa risposta volumetrica in corso di trattamento o quelli con un elevato movimento intra ed interfrazione: una maggiore possibilità di “adattamento” del piano darà luogo ad un’accuratezza tale da poter ridurre ulteriormente i margini di set up, permettendo la riduzione degli effetti collaterali o l’escalation di dose a parità di tossicità.

L’idea di un planning radioterapico fortemente condizionato dalle informazioni ricevute dall’imaging diagnostico e, in un prossimo futuro, dal regolare imaging della RT a guida di immagine, porterà al cosiddetto “radiomics workflow” che migliorerà lo standard di terapia e darà impulso ad un trattamento radiante personalizzato per il quale saranno necessarie sensibili modificazioni del “decision making” e che dovrà essere supportato da studi clinici disegnati su base individuale, in base a queste nuove acquisizioni. A questo fine è necessaria una strettissima collaborazione fra fisici, informatici e radio oncologi in modo da introdurre stabilmente la radiomica nella pratica clinica quotidiana e da creare dei modelli adattabili a ciascun singolo paziente, in modo da arrivare ad una “precision radiation therapy”.



INFERMIERI - Comunicazioni orali

CO001

IL PROGETTO "QUASI A CASA": LE CURE OSPEDALIERE A CASA DEL BAMBINO

P. Ghilardi, B. Togni, E. Rota, R. Algeri

ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

INTRODUZIONE: ci sono casi in cui il paziente pur non essendo ospedalizzato si trova nella condizione di aver bisogno ancora di prestazioni assistenziali più o meno complesse da parte degli operatori sanitari. Spesso quando si cerca di utilizzare le risorse del territorio per la domiciliazione (ADI) c'è molta diffidenza da parte della famiglia e difficoltà ad accogliere nuove figure, inoltre gli operatori del territorio hanno generalmente poca dimestichezza nella gestione del CVC e prelievi nei bambini. La novità del progetto consiste nel fatto che è la stessa équipe infermieristica del reparto a prendersi carico del paziente, come se si volesse portare l'ospedale a domicilio. La famiglia e il bambino hanno infatti già sviluppato un rapporto di conoscenza e fiducia con l'équipe di cura. A sua volta l'incontro a domicilio può facilitare l'integrazione con le strutture del territorio. Il progetto è rivolto a pazienti affetti da patologie ematologiche ed oncologiche. Le prestazioni erogabili comprendono l'educazione e sostegno alla famiglia e all'assistito; medicazione gestione, ed educazione all'autogestione del Catetere Venoso Centrale long-term; prelievi per esami ematochimici; terapia sintomatica ev/sc.

RIFERIMENTI: L.R. n. 23 del 2015 della Regione Lombardia.
RISULTATI: quindici pazienti pediatrici hanno potuto usufruire di sessanta prestazioni a casa loro in un anno e mezzo di attività. Il ritorno da parte dei bambini e delle loro famiglie è stato molto positivo.

CONCLUSIONI: il progetto migliora la qualità di vita dei piccoli pazienti e delle loro famiglie attraverso un setting meno istituzionalizzato, cioè la propria casa, dove essi possono ricevere parte delle cure che in questo modo assumono una dimensione più umana e accettabile.

CO002

GESTIONE E CURA DELLE LESIONI PERINEALI: UN PROGETTO IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

M. Gjergji, I. Ciaralli, G. Cilento, S. Fondi

Università di Tor Vergata

INTRODUZIONE: Il progetto sulle lesioni perineali in oncematologia pediatrica è iniziato a causa di elevata incidenza di queste lesioni conseguenti a dermatite associate ad incontinenza (AID) in sede perineale in trattamento post chemioterapico. Tale situazione è frequentemente aggravata dalla presenza di microrganismi multi-resistenti (MDR) con il rischio di gravi infezioni sistemiche. L'obiettivo di questo progetto è individuare i pazienti a rischio, standardizzare il trattamento di lesioni e ridurre il rischio infettivo.

MATERIALI E METODI: sono stati arruolati tutti i pazienti in trattamento chemioterapico con alvo diarroico che presentavano un eritema perianale senza remissione spontanea. I pazienti arruolati venivano monitorati con una scheda dedicata e trattati con un protocollo specifico. Il progetto ha coinvolto gli infermieri del Skin Care Team e tutto il personale infermieristico del dipartimento.

RISULTATI: dal novembre 2017 al marzo 2018 sono stati individuati e trattati 8 pazienti. Il 63% dei pazienti trattati era affetto da LLA con un'età media di 8 anni, tutti di sesso maschile in trattamento chemioterapico. Tutti gli 8 pazienti osservati hanno avuto una guarigione completa della lesione senza complicanze infettive.

CONCLUSIONI: Un'osservazione più accurata di pazienti sottoposti a chemioterapia in presenza di alvo diarroico, ha permesso di individuare e trattare già nelle prime fasi le lesioni perineali associate ad AID, evitando la regressione e successive complicanze, mantenendo il comfort del paziente.

CO003

STRATEGIE DI MIGLIORAMENTO, UNA TASK FORCE PER RIDURRE LE INFEZIONI

I. Ciaralli, G. Ciliento, P. Latini, D. Rubei, S. Scaringi, I. Paluzzi

OBIETTIVI: Nel Dipartimento di Oncoematologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) vengono effettuati in un anno ~ 160 TCSE e definite ~ 400 nuove diagnosi. L'85% dei pazienti trattati ha un accesso venoso centrale (AVC). Nell'ambito dei monitoraggi sulle infezioni correlate all'assistenza eseguite dal CIO, nell'ultimo semestre 2017, si registrava un incremento delle CLABSI (>1,4 casi/1000 giornate CVC, rispetto allo stesso periodo di riferimento, 0,5 casi/1000 giornate CVC). Sulla base di questa informazione, il Coordinamento infermieristico del Dipartimento e il CIO, hanno avviato un progetto infermieristico per monitorare la gestione degli AVC al fine di uniformare le tecniche e ridurre l'incidenza delle CLABSI.

MATERIALI E METODI: È stato condotto uno studio osservazionale rivolto a tutto il personale infermieristico del dipartimento di Oncoematologia. Un team di cinque infermieri (esperti nella gestione degli AVP, con specifico percorso formativo) ha effettuato degli audit all'interno delle unità operative utilizzando delle schede basate sulle ultime prove di efficacia. Nello specifico, le osservazioni effettuate sui colleghi erano rivolte su 3 specifiche procedure: prelievo ematico, cambio medicazione e cambio set infusionali.

RISULTATI: Dei 99 infermieri coinvolti nello studio, 72 sono stati osservati almeno una volta. Le procedure sono state effettuate su un totale di 152 pazienti. Nel mese di febbraio l'incidenza di CLABSI è stata di 0 casi per 1000 giornate CVC.

CONCLUSIONI: Lo studio ha permesso di uniformare le modalità di gestione degli AVC con conseguente contenimento delle CLABSI oltre che sottolineare l'importanza dell'expertise infermieristico per il mantenimento di elevati standard di qualità.

CO004

INFERMIERE E REIKI: ESPERIENZA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

C. Bottigelli, G. Campione, A. Parrinello, P. Piu, S. Famiano, M. Farinetti, S. Scarrone, R. Scisciola, M. Sacco, G. Zucchetti, E. Vassallo, F. Fagioli

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita

Il REIKI riconosciuto dall'O.M.S. tra le cure complementari, affianca, integrandola, la terapia convenzionale in diversi setting ospedalieri. Studi hanno confermato i risultati positivi prodotti dal REIKI in termini di benessere psicofisico in pazienti adulti affetti da patologia oncologica, mentre la letteratura in merito alla popolazione oncologica pediatrica risulta ad oggi scarsa. Il progetto "REIKI in ospedale" ha come scopo primario quello di valutare l'efficacia della tecnica in bambini e in adolescenti sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche e nei loro genitori, al fine di alleviare parte delle loro sofferenze. Al progetto hanno preso parte alcuni pazienti pediatrici e loro caregivers ricoverati all'interno del Centro Trapianti Cellule Staminali della SC Oncoematologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita. Le attività, proposte bisettimanalmente sono state condotte da infermiere pediatriche istruttori REIKI. Valutazioni in merito al dolore (Wong-Baker PAIN Rating Scale <10 aa e Visual Analogue Scale >10 aa) e allo stato emotivo (Percezione del proprio stato psicofisico attraverso una domanda self report su Scala Likert a 6 punti) sono state effettuate pre e post trattamento. Hanno beneficiato dell'intero trattamento (della durata di 3 mesi), 9 pazienti (Metà=10) e i loro caregivers (Metà=35). Per tutti i pazienti vi è stato un significativo miglioramento tra il pre e il post trattamento con una diminuzione del dolore ed un miglioramento dello stato emotivo di 2 punti medi in entrambe le scale utilizzate. Il REIKI si è dimostrato un valido aiuto nel contrastare il dolore e la sofferenza durante l'iter trapiantologico, ed è stato accettato con curiosità ed entusiasmo dai pazienti e loro caregivers. Un incremento dell'attività sia clinica sia di ricerca risulta comunque necessaria, al fine di validare ulteriormente le potenzialità di tale strumento e promuoverne la diffusione in ambito sanitario.

CO005

SPORT... PERCHÉ NO?

S. Bianchi, F. Riccardi, S. Traspedini, C. Dufour

UOC Ematologia Ist.G.Gaslini

I pazienti eleggibili sono soggetti di età da 3 a 20 anni con patologie ematologiche neoplastiche e non neoplastiche. L'idoneità del soggetto viene indicata dal Medico referente in base al protocollo di cura. L'attività motoria è condotta da due laureati al Corso Magistrale in Scienze e Tecniche dell'Attività Motoria Preventiva e un supervisore senior, laureato in Scienze Motorie Preventive in accordo con ematologo, infermiere, psicologo. Vengono valutati i seguenti end points attraverso specifici questionari/schede di lavoro somministrati prima e dopo la con-

clusione delle attività: Qualità della vita, Fatigue, Stato motorio, Gradimento dell'attività.

OBIETTIVI: Sostenere un'esperienza attiva del corpo a fronte dell'esperienza di passività sperimentata con le terapie a cui il paziente si deve sottoporre. Sostenere i cambiamenti temporanei o permanenti nel corpo e nelle abilità funzionali per affermare gli aspetti positivi dell'immagine corporea del paziente sfruttando la dimostrazione che l'abilità fisica è legata ed influenza il concetto di Sé corporeo. Miglioramento della resistenza allo sforzo. Miglioramento della qualità di vita. Ricadute sulla qualità: diminuzione del tempo che i bambini hanno trascorso a letto durante i ricoveri, miglioramento della qualità di vita in termini di qualità del tempo trascorso, benessere psico-fisico per il naturale rilascio di endorfine associato all'attività motoria, miglioramento della percezione della propria salute. L'esperienza ,ora progetto pilota, si sta estendendo ad altre UO del Dipartimento Funzionale e alle case di accoglienza e soprattutto ai pazienti affetti da malattie croniche e pazienti lungodegenti. Mi riservo di esporre i dati ,ora in fase di raccolta, in un'eventuale esposizione.



Figura 1.

CO006

RADIO WAI: PROMUOVERE LE COMPETENZE DI VITA IN ADOLESCENTI AFFETTI DA PATOLOGIA ONCOLOGICA

M. Scrignarò, E. Sada, M. Spinelli, F. Nichelli, A. Biondi, M. Jankovic

Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Milano, Bicocca

INTRODUZIONE: La perdita della "normalità" in termini di immagine ed integrità corporea nonché di attività quotidiane sono vissute dagli adolescenti come elemento di preoccupazione maggiore alla paura connessa alla potenziale perdita della vita. La percezione di mancata autonomia e di potere personale influenzano la volontà del paziente adolescente di investire le proprie risorse per lo sviluppo delle competenze per la vita (life skills), che l'OMS riconosce come essenziali per la promozione del benessere e la prevenzione del disagio mentale. Le ricer-

che dimostrano che offrire opportunità di socializzazione fra pari affetti da patologie oncologiche è molto efficace nell'affrontare il percorso di malattia e il rientro nei contesti di vita precedenti. Il presente contributo intende presentare il progetto Radio WAI di Fondazione Magica Cleme, attivo presso il Centro Maria Letizia Verga per lo studio e la cura della leucemia del bambino di Monza.

OBIETTIVI: Promuovere le competenze: emotive (consapevolezza di sé, gestione delle emozioni, gestione dello stress), relazionali (empatia, relazioni e comunicazione efficaci), cognitive (pensiero critico, capacità di prendere decisioni e risolvere problemi, pensiero creativo).

MATERIALI E METODI: Si tratta di un intervento psicoeducativo di gruppo che si ispira al modello di resilienza di Richardson. Gli incontri sono strutturati secondo un approccio maieutico e prevedono l'utilizzo sinergico di diversi canali espressivo-narrativi.

CONCLUSIONI: A due anni dalla realizzazione del progetto si intende condividere i primi risultati in termini di obiettivi raggiunti, offrire indicazioni metodologiche funzionali all'implementazione del modello in altre realtà, evidenziare le criticità riscontrate e i possibili sviluppi futuri.

CO007

LA PERCEZIONE DI INFERMIERI E OPERATORI SANITARI SU OSTACOLI E FATTORI CHE HANNO IMPATTO SULL'ASSISTENZA E LA SICUREZZA DEL BAMBINO/FAMIGLIA NON PARLANTI ITALIANO IN UN DIPARTIMENTO DI EMATO-ONCOLOGIA DI UN OSPEDALE ITALIANO

S. Calza¹, R. Da-Rin-Della-Mora¹, M. Deiana¹, O. Vianello¹, M. Subbrero¹, C. Fornaciari², C. Badino¹, C. Verardo¹, A. Urbano¹, S. Scelsi¹

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, ²Ospedale Vittore Buzzi

INTRODUZIONE: Il cancro nel bambino è definito come malattia coinvolgente l'intero sistema- famiglia. È dimostrato come barriere linguistiche e mancanza di conoscenze sulla malattia siano per bambino/famiglia non parlanti italiano (BFNI) ostacoli/fattori che potrebbero interferire sul processo di assistenza e influenzarne la sicurezza. Pochi sono gli articoli italiani sul tema BFNI (Bonifazi, 2007; Festini, 2009; Calza, 2016).

OBIETTIVI: Identificare: gli ostacoli incontrati nell'assistenza; i fattori che hanno impatto sulla sicurezza di BFNI in un Dipartimento di Emato-Oncologia. Setting e campione Dipartimento di Emato-Oncologia di un ospedale pediatrico italiano; campione di convenienza di infermieri e operatori sanitari. Disegno. Per indagare in profondità il fenomeno è stato scelto un disegno qualitativo. Metodo/strumenti/procedure per la raccolta dati Interviste semi strutturate(n76) su matrice- guida, trascritte "verbatim" e analizzate da 2 ricercatori tramite content analysis considerando i criteri di Lincoln e Guba (Lincoln, YS.& Guba, EG., 1985)nel periodo 2014-16.

RISULTATI: Sono emersi 2 ostacoli: culturali(differenti tradizioni, ruoli genitoriali e coi professionisti), comunicativi, e 3 fattori che possono avere un impatto sulla sicu-

rezza: barriere comunicative, mancanza di risorse (informative e traduttori) e di educazione terapeutica.

CONCLUSIONI: I risultati, coerenti con la letteratura, suggeriscono che cultura e comunicazione possono ostacolare assistenza e sicurezza; condurre a disparità di trattamento dei BFNI; guidare interventi di miglioramento. Limite principale dello studio è di essere unicentrico, anche se riproducibile in altro setting. In futuro potrebbe esser utile confrontare i dati emersi con quelli relativi alla percezione dei BFNI e altre figure professionali.

CO008

L'EFFICACIA DEL PROTOSSIDO D'AZOTO NELLA RIDUZIONE DEL DOLORE PROCEDURALE IN BAMBINI CON PATOLOGIA ONCO-EMATOLOGICA: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO

N. Fresia, A. Bergadano, L. Sergi

Università degli Studi di Torino, Corso di laurea in Infermieristica Pediatrica

INTRODUZIONE: Il protossido d'azoto è un gas euforizzante utilizzato per la sedazione procedurale superficiale. È stato condotto uno studio osservazionale prospettico nel Day-Hospital onco-ematologico dell'Ospedale Infantile "Regina Margherita" di Torino, con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa analgesia. Sono stati inclusi bambini (4-17 anni) sottoposti a manovre invasive diagnostico-terapeutiche.

MATERIALI E METODI: È stata predisposta una scheda di raccolta dati con: informazioni inerenti la procedura; autovalutazione del dolore prima, durante e dopo la manovra; eventuali complicanze ed effetti collaterali del gas. Per valutare il dolore sono state utilizzate la scala Wong-Backer e la Vas. Lo studio è durato da gennaio a maggio 2017. Sono state raccolte 47 schede dati.

RISULTATI: L'utilizzo del protossido ha condotto, durante la procedura, a un livello di dolore lieve nell'83% dei casi. Complicanze ed effetti collaterali si sono presentati rispettivamente nel 6% e nel 4% dei casi. Non è stata trovata alcuna associazione tra il tempo di respirazione del gas e il livello di dolore; tra il numero e il tipo di procedure eseguite e il livello di dolore. L'unica associazione è stata rilevata con la biopsia osteomidollare: per la quale il solo utilizzo del protossido risulta insufficiente.

CONCLUSIONE: Il protossido d'azoto ha permesso di ridurre il dolore procedurale nella maggioranza dei casi. È un metodo di sedoanalgesia ben accettato, sicuro e di uso infermieristico in autonomia. Una maggiore attenzione alla misurazione del dolore e all'educazione terapeutica potrebbero portare a un incremento del suo utilizzo e della sua efficacia in questo contesto.

CO009

NELLA TERRA DI NESSUNO. INDAGINE QUALI-QUANTITATIVA DELLA QUALITÀ DI VITA DI ADOLESCENTI IN CURA PRESSO L'AREA GIOVANI DEL CRO DI AVIANO

A. Zorzetto, F. Bomben, T.R. Cirillo, E. Coassin,

M. De-Biasi, F. Fedrigo, L. Franceschetto, M. Mascarin
Centro Riferimento Oncologico Aviano PN, Area Giovani

Molti studi dimostrano come sia necessario pensare per adolescenti e giovani adulti con patologie oncologiche una presa in carico integrata multidisciplinare e multidimensionale, comprensiva di spazi dedicati, tale da garantire una buona qualità di vita (QdV) per i pazienti, somigliante il più possibile alla "normalità". Gli obiettivi del presente studio sono: indagare la percezione della QdV di un campione di adolescenti presi in carico dall'Area Giovani del CRO di Aviano; indagare e confrontare la percezione dei genitori circa la QdV dei propri figli; indagare la percezione di ragazzi e genitori circa la qualità dell'assistenza ricevuta. Il campione conta 12 ragazzi (14-24 anni) in trattamento e i 12 family caregivers corrispondenti. Il metodo utilizzato è quali-quantitativo, con questionario SF-36 standard per il primo obiettivo e questionario aperto, costruito ad hoc, per il secondo e il terzo. La presa in carico multidisciplinare e le caratteristiche di questo reparto specificatamente dedicato agli adolescenti oncologici si rileva abbiano un impatto trasversalmente positivo sulla percezione della QdV anche nelle dimensioni che la letteratura riconosce come maggiormente a rischio di compromissione: per esempio, le aree benessere emotivo e funzione sociale risultano sufficientemente conservate (circa 70% e 59%). Interessante notare come in alcune aree specifiche la percezione dei genitori sia diversa da quella dei figli (eg limitazioni dovute a problemi emotivi, 66,75% vs 36,8%). Inoltre emerge una percezione complessivamente positiva sia da parte dei ragazzi che dei genitori sull'assistenza ricevuta (eg "una seconda casa", un modo diverso di curare una persona" etc).

CO010

LA GESTIONE DELL'ALIMENTAZIONE NEL BAMBINO CON PATOLOGIA ONCO-EMATOLOGICA NEI CENTRI AIEOP: STUDIO DESCRITTIVO MULTICENTRICO

H. Ait-Oumghar, F. Pellegatta, A. Bergadano, S. Buchini
Studente Infermiere, Corso di Laurea in Infermieristica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

INTRODUZIONE: L'alimentazione rappresenta un aspetto fondamentale nel bambino affetto da patologia onco-ematologica, poiché a causa dei trattamenti antineoplastici e della patologia stessa, risulta più esposto allo sviluppo di malnutrizione. La corretta gestione di tale aspetto e la prevenzione delle complicanze garantiscono un adeguato accrescimento del bambino e una migliore risposta ai trattamenti terapeutici.

OBIETTIVI: Obiettivo principale. Descrivere la gestione dell'alimentazione nel bambino con patologia onco-ematologica. Obiettivi secondari. Rilevare eventuali eterogeneità e/o somiglianze tra i vari centri e confrontare i risultati con le evidenze scientifiche presenti in letteratura.

MATERIALI E METODI: Disegno dello studio. Studio descrittivo multicentrico. Setting. Tutti i centri

dell'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Campione. I coordinatori infermieristici e gli infermieri referenti di tutti i centri AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica). Strumenti e raccolta dei dati. Questionario online. Analisi dei dati. Analisi univariata con descrizione di frequenze e percentuali.

RISULTATI: Dall'indagine descrittiva, alla quale hanno partecipato 23 centri su 53 (43%), è risultato che la gestione dell'alimentazione del bambino in onco-ematologia pediatrica risulta conforme a quanto indicato dalla letteratura scientifica in una buona parte dei centri. Tuttavia, alcuni aspetti non vengono gestiti correttamente e per altri non vi sono evidenze scientifiche sufficienti.

CONCLUSIONI: L'adesione alle evidenze scientifiche da parte di tutti i centri AIEOP, l'elaborazione di linee guida precise e riconosciute sull'alimentazione, la formazione dell'infermiere e degli altri professionisti sanitari e, la ricerca in tale ambito, contribuiscono a garantire un'assistenza di qualità in onco-ematologia pediatrica.

CO011

SPIEGAMI IL CVC! UN PROGETTO EDUCATIVO PER AUMENTARE LA COMPLIANCE NELLA GESTIONE DEI CATETERI VENOSI CENTRALI E PICC

G. Locatelli, A. Crotti, P. Ferrari, C. Negri, N. Mandelli, C. Begnini, C. Broggi, J. Pozzoli, G. Del-Giorno, C. Pruneri, B. Nova, P. Alberti, C. Appiani, G. Bonalumi, G. Ciabatti, V. Giroladini, V. Panzetti, M. Piazzalunga, M. Canesi

Università degli Studi di Milano Bicocca

INTRODUZIONE: CVC e PICC sono presidi indispensabili per la gestione del bambino con malattia emato-oncologica, perchè permettono di effettuare prelievi ematici, somministrare farmaci ed emoderivati in sicurezza, evitando lo stress di continue punture venose. Spesso i pazienti vengono scarsamente informati della modalità di posizionamento, la loro ansia e paura riduce la compliance. Una comunicazione precoce potrebbe intercettare dubbi e timori coinvolgendo il bambino nel percorso di cura.

OBIETTIVI: Elaborare strumenti comunicativi, adatti alle diverse fasce di età (0-6 anni, 6-12 anni, >12 anni), che permetteranno agli infermieri di informare il paziente e il caregiver al fine di aumentare la compliance e ridurre le preoccupazioni.

MATERIALI E METODI: A seguito di una ricerca bibliografica, a partire da ottobre 2017, un team infermieristico del centro AIEOP di Monza ha definito le modalità, i tempi ed i contenuti del colloquio ed elaborato tre strumenti educativi. I risultati sono stati discussi e condivisi collegialmente a gennaio 2018.

RISULTATI: Sono stati creati 3 strumenti: una favola (0-6 aa), una brochure informativa da comporre a puzzle (6-12 aa), una presentazione Power Point (>12 aa).

CONCLUSIONI: Il coinvolgimento del bambino nel percorso di cura è essenziale per ottenerne la compliance, responsabilizzarlo e chiarisce paure inesprese ma manifeste. L'uso degli strumenti creati uniforma e facilita l'intervento degli infermieri. A 6 mesi ed 1 anno dall'imple-

mentazione del progetto, saranno valutati soddisfazione di pazienti/famiglie e feedback dei professionisti sanitari. Questo modello potrebbe essere esteso a numerose pratiche assistenziali, in un'ottica di empowerment del paziente e alleanza terapeutica con il team sanitario.

CO012

STUDIO DI FATTIBILITÀ PER L'IMPLEMENTAZIONE DEL PRIMARY NURSING IN UN'UO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

C. Cherubini

Università degli Studi di Brescia

Il Primary Nursing è un modello organizzativo dell'assistenza infermieristica basato sulla relazione infermiere-paziente che punta, tramite la definizione di una responsabilità diretta, ad erogare un'assistenza di maggior qualità. Il presente lavoro, prodromico al cambiamento, si propone di valutare l'introduzione del Primary Nursing presso l'Oncoematologia pediatrica dell'ASST Spedali Civili di Brescia.



Figura 1.

L'U.O. di Oncoematologia pediatrica per l'erogazione dell'assistenza è attualmente organizzata secondo un modello funzionale a settori, consta di 11 posti letto e 7 posti di DH; l'equipe Infermieristica è composta da 14 infermieri. La casistica del centro si attesta su circa 60 nuove diagnosi/anno: 72% oncoematologiche (78% leucemie e linfomi, 12% SNC e 9% altra origine), 28% patologie ematologica, di cui 37,5% immunodeficienze

primitive. La degenza media è di 6 giorni. Lo studio di fattibilità descrive il processo di valutazione delle risorse (umane/strumentali/organizzative) disponibili e/o necessarie e le ricadute prevedibili post cambiamento. La SWOT Analysis prodotta individua come i punti di forza siano l'organico, la turnistica in uso e la documentazione, mentre le maggiori difficoltà si possono individuare nello sforzo culturale richiesto a tutti i livelli. Al contempo è prevedibile una migliore presa in carico e un maggior coinvolgimento del paziente con una pianificazione assistenziale mirata anche nel medio/lungo termine nonché un aumento della consapevolezza del ruolo infermieristico. Lo studio propone inoltre un monitoraggio delle reali ricadute all'atto dell'applicazione del modello tramite questionari di customer satisfaction sia per le famiglie sia per i professionisti sanitari e l'analisi della casistica.

CO013

MOTIVARE E FORMARE IL PERSONALE INFERMIERISTICO NELL'ESEGUIRE ASPIRATI MIDOLLARI E BIOPSIE OSTEOMIDOLLARI, UNA SFIDA PER UN'ASSISTENZA INFERMIERISTICA DI QUALITÀ

F. Piccioni, I. Ciaralli, S. Fondi, M. Amicucci, I. Paluzzi
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Il progetto nasce per valutare quanto l'infermiere in ambito pediatrico, sia disposto al cambiamento e a rivestire ruoli come quello di esperto clinico nell'eseguire in totale autonomia Aspirati Midollari e Biopsie osteomidollari. L'obiettivo principale di tale studio è valutare la motivazione del personale infermieristico in oncematologia pediatrica, nello svolgimento delle procedure sopracitate. L'indagine è stata condotta effettuando un campionamento di convenienza presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, tra novembre e dicembre 2017, utilizzando un questionario self-report a 30 domande, già applicato e validato. Sono stati considerati arruolabili tutti gli infermieri che lavorano nel dipartimento di oncematologia dello stesso ospedale. Lo studio è stato presentato a tutti e 50 gli infermieri afferenti al dipartimento in questione, con un adesione del 70% (35 infermieri). L'indagine ha rilevato quattro aree critiche: la mancanza di incentivi economici; il sovraccarico di lavoro; il divario tra teoria e pratica; l'iter normativo.

È necessario quindi intraprendere un percorso di formazione ben strutturato e coadiuvato anche dal personale medico per formare infermieri esperti in tali procedure. Pertanto in un ambito complesso come il dipartimento di oncematologia pediatrica è emerso che il personale infermieristico è disposto fortemente al cambiamento, in grado di assumersi responsabilità maggiori per valorizzare la propria professione.

CO014

LA QUALITÀ DELLA VITA NEI SOGGETTI PEDIATRICI CON MALATTIA ONCOEMATOLOGICA: UNO STUDIO OSSERVAZIONE TRASVERSALE

A. Zanatta

Attualmente in Italia sono circa 1380 i bambini e 780 gli adolescenti, che ogni anno, si ammalano di patologia onco-ematologica; in quest'ultimo decennio gli aspetti qualitativi della vita del bambino e della famiglia hanno assunto un ruolo sempre più rilevante, in parallelo al miglioramento degli approcci alle cure ed all'aumento della sopravvivenza. Gli obiettivi sono stati quelli di confrontare la percezione sulla qualità della vita da parte del bambino e del genitore e l'analisi di eventuali correlazioni tra i dati raccolti sulla qualità della vita e alcune variabili socio-demografiche. È stato condotto uno studio osservazionale trasversale presso l'unità di degenza e Day Hospital Onco-ematologico Pediatrico dell'Azienda Ospedaliera di Padova e dell'Ospedale Civile Ca' Foncello di Treviso tra luglio ed agosto 2017. Gli strumenti di raccolta dati utilizzati sono il questionario multidimensionale PedsQL 3.0, modulo per il cancro, ed una scheda raccolta dati socio-demografici. Lo studio è stato condotto su 51 soggetti di età compresa tra i 5 ed i 18 anni ed i rispettivi genitori; sono stati raccolti 102 questionari PedsQL 3.0 e 51 schede raccolta dati socio-demografici. La percezione della QoL media dei bambini/ragazzi corrisponde a $72,10 \pm 12,91$ ($p < 0,001$), mentre quella dei genitori corrisponde a $70,13 \pm 15,3$ ($p < 0,001$). È presente agreement, statisticamente significativo, tra genitore e figlio nella fascia d'età compresa tra gli 8 ed i 12 anni e nel complesso i genitori sottostimano la QoL dei figli; sono emerse correlazioni significative tra il livello di QoL e l'età del soggetto, dei genitori e la diagnosi.



Figura 1. Risultati Questionario PedsQoL 3.0 - Confronto tra i valori ottenuti dai genitori e dai figli.

CO015

LA PERCEZIONE DELL'INFERMIERE IN ONCOLOGIA DELL'ADOLESCENTE DAL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE: UNO STUDIO QUALITATIVO

M. Melone, F. Bomben, T.R. Cirillo, E. Coassin,
M. De-Biasi, F. Fedrigo, L. Franceschetto, M. Mascarin
Centro Riferimento Oncologico di Aviano PN, Area Giovani

La figura dell'infermiere è per sua natura una presenza incisiva all'interno della realtà ospedaliera, a cui compete un'assistenza clinico-terapeutica che si declina in osservazione, definizione, registrazione ed esecuzione multidimensionali. In oncologia, le figure professionali sono diversificate e specifiche, indispensabili alla missione del "prendersi cura". Specificatamente, l'infermiere è descritto dai pazienti come una figura le cui competenze spaziano dall'ambito tecnico a quello relazionale. L'obiettivo della presente ricerca è analizzare come i

ragazzi di un reparto oncologico dedicato agli adolescenti vedono l'infermiere, focalizzandosi sui due aspetti apparentemente ambivalenti, considerati costitutivi del "prendersi cura" infermieristico: provocare dolore nell' eseguire procedure e mansioni (competenze tecnico-pratiche) e assistere/curare ciò che consegue al dolore (competenze emotivo-relazionali). Lo studio condotto è di tipo qualitativo, realizzato su un campione di 10 adolescenti e giovani adulti in cura presso l'Area Giovani del CRO di Aviano. Sulla base degli obiettivi sperimentali definiti, si è scelto di costruire un questionario *ad hoc* composto da domande a risposta multipla e domande aperte, così da esplorare alcuni aspetti peculiari e caratte-

ristici della figura infermieristica non ancora indagati e descritti in letteratura. Dai risultati ottenuti è emerso come le competenze emotivo-relazionali dell'infermiere influenzino positivamente il percorso di cura di ciascun paziente, effetto prevalente (80% dei rispondenti) rispetto all'impatto delle caratteristiche tecnico-pratiche dello stesso, così come conviene alla configurazione di quello che i ragazzi descrivono come "infermiere ideale". Specificatamente, inoltre, è emerso come la seconda dimensione sia comunque ritenuta valevole da tutti gli intervistati, che hanno riscontrato un'alta preparazione professionale negli infermieri che li hanno assistiti.



INFERMIERI - Poster

P001

I CAMBIAMENTI DEL CORPO IN TERAPIA: BELLI SEMPRE E COMUNQUE!

F. Pellegatta, M. Scignaro, M. Casiraghi, M. Jankovic
Clinica Pediatrica, Università degli studi Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, ASST Monza

INTRODUZIONE: Le terapie legate alle patologie onco-ematologiche provocano un cambiamento fisico per nulla facile da accettare, neppure se passeggero, soprattutto per gli adolescenti.

OBIETTIVO: L'obiettivo dello studio è quello di raccogliere le esperienze di adolescenti trattati per patologie onco-ematologiche in merito al loro modo di vedere i cambiamenti estetici in corso di terapia e come si sono presi cura della loro bellezza (auto-cura *versus* consigli di operatori sanitari).

MATERIALI E METODI: Attraverso la metodologia del focus-group, sono stati intervistati 10 ragazzi (8F e 2M, età 14-18aa) che avessero avviato il trattamento terapeutico per una patologia onco-ematologica presso il Centro AIEOP di Monza da almeno 12 mesi. Il 70% degli intervistati ha inoltre condiviso materiale fotografico o scritto reperito da condivisioni personali sui social network relativo alla tematica nel tempo oggetto di analisi. I dati sono stati poi analizzati per mezzo di griglie di valutazione.

RISULTATI: Le macro-aree tematiche toccate in corso di discussione sono state: alopecia e utilizzo della parrucca, utilizzo del trucco, le smagliature e l'uso della mascherina per le ragazze, e smagliature e perdita del tono muscolare per i ragazzi. I ragazzi hanno riferito di aver cercato soluzioni ai loro problemi per lo più attraverso internet e le esperienze di altri coetanei. Le informazioni raccolte sono state divulgate al personale sanitario nella prospettiva di umanizzazione delle cure per migliorare la qualità di vita dei pazienti adolescenti. I limiti dello studio sono rappresentati dalla numerosità del campione e dal suo essere monocentrico, punti migliorabili con future ricerche.

P002

LA NUTRIZIONE DEL BAMBINO ONCOLOGICO INTERVENTI INFERMIERISTICI

D. Greco, C. Ricciardi

Oncoematologia Pediatrica San Giovanni Rotondo

La maggior parte dei bambini con patologia oncologica presenta delle alterazioni dello stato nutrizionale poiché deve combattere sia gli effetti della malattia sia quelli della terapia dunque la nutrizione è sempre più parte integrante del programma terapeutico delle neoplasie infantili. Diversi fattori incidono sullo stato nutrizionale del bambino. Le terapie in particolar modo prevedono protocolli più o meno aggressivi e provocano quasi sempre

malnutrizione per aumento delle perdite e riduzione dell'assorbimento come conseguenza delle alterazioni del tratto gastrointestinale (infiammazione mucose, vomito, stipsi o alvo diarroico, anoressia e disgeusia). Le mucositi, il vomito, le alterazioni dell'attività intestinale e la neutropenia sono presenti soprattutto al termine della somministrazione dei chemioterapici mentre l'inettenza e la disgeusia persistono per quasi tutta la durata della malattia. In questo quadro, il trattamento chemioterapico con corticosteroidi rappresenta un'eccezione in quanto provoca nella maggior parte dei casi aumento di peso e alterazioni del metabolismo glucidico. I bambini però, si sa, sono "clienti" difficili ed esigenti. L'infermiere ricopre un ruolo importante nel prevenire e sorvegliare tali disagi grazie al suo ruolo di promotore della salute, dell'informazione e dell'educazione del paziente in materia di alimentazione e di uno stile di vita sano. L'obiettivo è quello di rintracciare ed analizzare quali siano i comportamenti alimentari errati maggiormente utilizzati dai bambini e studiare un piano di assistenza infermieristica volto a minimizzare le conseguenze della malattia e della terapia sullo squilibrio nutrizionale in stretta collaborazione con i genitori per l'individuazione di idonei ed efficaci comportamenti da adottare.

P003

LA COMUNICAZIONE "DIFFICILE"

C. Ricciardi

OncoEmatologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo Della Sofferenza

Le nuove organizzazioni sanitarie vedono molteplici figure specialistiche attorno al paziente. Le inevitabili tensioni sono attenuabili da aspetti relazionali come: comunicazione, relazione reciprocità, condivisione. La comunicazione ci permette di entrare in relazione con l'altro, e quindi quando questa inizia a diventare difficile ne risente la relazione e di conseguenza il proprio benessere psicologico. Allora nasce la necessità di approfondire tale argomento, spinti dalla motivazione di trovare nuove strategie che possano permetterci di affermarci e sentirci bene con l'altro. La comunicazione viene espressa verbalmente tramite le parole, espressioni del viso, tono della voce, gestualità, postura. Non è facile comunicare con pazienti e famiglie difficili e dare loro comunicazioni difficili. Comunicare in maniera efficace è possibile: ma ciò deve partire in primis da una conoscenza di se stessi e una disponibilità a conoscere e comprendere l'altro. La possibilità di gestire i rapporti e comunicare in modo efficace una cattiva notizia al paziente e ai familiari e, allo stesso tempo, gestire lo stress correlato a tali comunicazioni richiede una buona attività di coping. In molte situazioni della vita sociale comunichiamo male e non usiamo la potenzialità che il linguaggio ci offre per gestire al meglio le relazioni e i conflitti interpersonali. Un primo motivo è da ricercarsi nel fatto che la qualità della comunicazione è strettamente legata alla qualità della relazione interpersonale. Se al di là delle parole vi è un conflitto relazionale, allora anche la comunicazione risulterà difficile.

P004

IL DISEGNO: STRUMENTO D'APPROCCIO AL BAMBINO EMATO-ONCOLOGICO

A. Ranieri, C. Rizzo, D. Cagliostro, P. Caroleo, P. Curto, L. Stranieri, R. Aversa, D. Chiarella, G. Brunetti, C. Scicchitano, D. Longo, G. Gentile, A. Altomare

Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" Catanzaro

"L'arte non riproduce ciò che è visibile, ma rende visibile ciò che sempre lo è". PAUL KLEE. La malattia raccontata dai bambini attraverso i disegni: un modo che può aiutare a liberare il dolore e contribuire ad arrivare al lieto fine trasmettendo la loro incredibile capacità di recuperare allegria, speranza, fiducia. Il disegno rappresenta un'occasione per riprodurre e raccontare quella parte di realtà difficilmente esprimibile con le parole. Attraverso i disegni possiamo cogliere anche i tanti dubbi e interrogativi che poi ci serviranno per avvicinarci a un mondo così misterioso e carico di emozioni. Il bambino proietta sulla carta il suo inconscio e ci comunica i suoi stati d'animo, come vive la sua condizione di paziente, come percepisce la malattia, il nuovo ambiente in cui viene a trovarsi e le figure professionali che gli ruotano attorno. Il disegno è uno strumento utile se interpretato da personale specializzato perché è un lavoro che richiede esperienza e molta cautela. La presenza dello psicologo all'interno della nostra SOC, attraverso periodici incontri, ci consente di adeguare il nostro approccio ai bisogni individuali dei pazienti. Il nostro obiettivo è quindi quello di utilizzare il disegno come strumento di comunicazione per metterci in relazione con i bambini, ma anche un'occasione di arricchimento interiore per noi operatori

P005

CVC UNO STRUMENTO A MISURA DI BAMBINO: VANTAGGI E NON SOLO

A. Ranieri, C. Rizzo, D. Cagliostro, P. Caroleo, P. Curto, L. Stranieri, R. Aversa, D. Chiarella, G. Brunetti, C. Scicchitano, D. Longo, G. Gentile, A. Altomare

Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" Catanzaro

Il catetere venoso centrale ha cambiato la qualità di vita dei pazienti emato-oncologici in trattamento chemioterapico. Nel bambino ha favorito l'accettazione delle cure agevolando l'assistenza globale. Le linee guida AIEOP ed internazionali sulla gestione del CVC sono strumento indispensabile per ridurre il rischio di morbilità e/o mortalità del paziente. Nel nostro reparto i CVC vengono impiantati in tutti i pazienti affetti da patologia emato-oncologica che richieda lunghi periodi di trattamento. Dal millenovecentonovantuno ad oggi abbiamo impiantato circa duecentocinquanta CVC. L'impianto è effettuato in narcosi da un anestesista dedicato in una sala appositamente adibita nelle adiacenze del reparto. Il CVC più utilizzato è il Groshong. La gestione del CVC è affidata al personale di nursing durante le prime settimane dall'impianto in regime di ricovero e/o ambulatoriale alla

famiglia stessa, se compliant, in una fase successiva. Nella nostra casistica è stata repertata una bassa incidenza di infezioni sistemiche, l'1.2% trattate con antibiotico terapia mirata ha richiesto rimozione del dispositivo. L'obiettivo è uniformare e migliorare i comportamenti assistenziali, ottenendo il massimo dei vantaggi e degli effetti positivi al fine di prevenire complicanze settiche locali e sistemiche ottimizzando la qualità di vita del paziente.

P006

AIPAV AMBULATORIO INFERMIERISTICO PEDIATRICO DEGLI ACCESSI VASCOLARI UN PROGETTO PILOTA PER LA "CARE" DEL PZ. ONCOLOGICO PEDIATRICO IN AMBITO OSPEDALIERO AORN SANTOBONO - PAUSILIPON DI NAPOLI

F. Pitta, D. Fenicia, M. Macrì, P. Caponegro, F. Peluso
AORN Santobono Pausilipon, PO Pausilipon, Dipartimento di Oncologia pediatrica

La care del paziente pediatrico oncologico è da sempre considerata uno dei processi assistenziali più complessi nel panorama della medicina pediatrica. L'AORN Santobono - Pausilipon, centro nazionale pediatrico d'eccellenza e di riferimento, ha sempre dedicato particolare attenzione alle esigenze dei piccoli pz e su iniziativa di un gruppo di infermieri specializzati in impianto e gestione degli Accessi Vascolari a medio e lungo termine ha dato il via ad un progetto che garantisce l'appropriatezza delle prestazioni assistenziali erogate e valorizzasse le specialità professionali. Da maggio 2014 è stato istituito presso il P.O. Pausilipon in via sperimentale il primo Ambulatorio Infermieristico Pediatrico degli Accessi Vascolari (AIPAV) in ambito nazionale le cui attività sono:

1. Impianto di accessi vascolari a medio e lungo termine;
2. Gestione routinaria di tutti gli accessi vascolari;
3. Controllo post impianto VAD;
4. Gestione delle complicanze cosiddette precoci e tardive;
5. Rimozione e controllo post rimozione VAD;
6. Medicazioni avanzate dell'exite site "difficile".

Si è creato un PICC Team Infermieristico coordinato da uno SVAN-Specialist Vascular Access Nurse- che ha poi ideato il progetto "Love Tubby", dedicato a tutti i piccoli pazienti dell'ospedale, producendo materiale informativo (brochure e guide) per l'utenza, una scheda di gestione degli accessi vascolari e il diario del VAD da consegnare al paziente; ha redatto un protocollo di gestione degli accessi vascolari per uniformare lo standard assistenziale del dipartimento ed ha programmato ed effettuato attività di formazione per gli operatori sanitari e di orientamento per i familiari ed i caregivers.

P007

"TRAIN THE TRAINER" LA FIGURA DELLA NURSE EDUCATOR NEI PAESI A RISORSE LIMITATE: UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA

M. Canesi, L. Russo, C. Broggi, G. Ciabatti,
S. Guadalupe-Algueira, H. Sadiq-Sadiq

Fondazione MBBM, Clinica Pediatrica Università Milano Bicocca

INTRODUZIONE: La sopravvivenza dei bambini affetti da tumore nei LMICs è di poco superiore al 20%. La maggior parte dei decessi è causata da diagnosi tardiva e mancanza di appropriate cura ed assistenza, oltre che alto tasso di abbandono del trattamento. Una strategia migliorativa è identificata nel migliorare le condizioni lavorative degli infermieri (staffing/safe environment) e implementare la loro formazione. A causa delle scarse risorse (tecnologiche, economiche ed umane), dello staffing inadeguato e del carico lavorativo, gli infermieri non hanno spesso accesso a formazione specifica in ambito ematologico pediatrico. Inoltre, spesso la professione non è regolata a livello nazionale e non vi è tutela per lo staff infermieristico né, di conseguenza, per i pazienti.

METODI: revisione della letteratura scientifica internazionale (lingua: ita/eng; anno di pubblicazione successivo al 2008).

RISULTATI: L'implementazione della formazione infermieristica consente di garantire cure qualitativamente elevate, migliorando gli outcomes clinici dei pazienti, con significativa riduzione di eventi infausti o complicanze, che comportano anche elevati costi. Nei LMICs, si individua il modello della della Nurse Educator (formata ad hoc, con programma definito, noto e specifico) come elemento chiave nel gruppo di lavoro, per la formazione dello staff infermieristico, dei neoassunti, nell'aggiornamento continuo di personale esperto e nell'**INTRODUZIONE:** di ricerca/evidenze nella quotidianità clinica.

CONCLUSIONI: la figura della N.E. consente di sviluppare un programma formativo continuo, basato su evidenze scientifiche ed in linea con le risorse locali, quindi sostenibile. Inoltre, rappresenta uno sviluppo professionale in contesti dove - difficilmente - il ruolo infermieristico acquista peculiarità e declinazioni specifiche.

P008

IN VIAGGIO PER GUARIRE, UN PROGETTO EDUCATIVO DEGLI ADOLESCENTI PER GLI ADOLESCENTI ITINERANTE PER L'ITALIA

P. Galeazzi, A. Berenzi

I.I.S. Castelli di Brescia, Miur

In Viaggio per Guarire è un progetto itinerante per l'Italia di incontri tra adolescenti malati ed ex e i loro coetanei delle scuole superiori. Il progetto, attraverso le straordinarie testimonianze di alcuni pazienti, si pone l'obiettivo di far sì che il vissuto di malattia di un compagno di classe possa diventare occasione speciale per educare a decentrarsi, ad incontrare e sentire i bisogni dell'altro, per far conoscere la bellezza dei gesti di solidarietà. L'incontro con la fragilità apre la strada a rapporti umani autentici, insegna il coraggio, la determinazione, la dignità. La relazione con un ragazzo ammalato obbliga a dare la giusta misura ad ogni cosa; fare gruppo attorno al giovane può far sperimentare la forza della condivisione di un valore. I giovani attraverso il racconto, la musica, la testimonianza rendono partecipe la platea degli ascol-

tatori delle emozioni e delle difficoltà della privazione degli elementi che costituiscono la quotidianità di una vita e delle gioie nel ritrovarli. Raccontano come è cambiato il loro modo di vivere la presenza di familiari ed amici, di quanto ha pesato l'allontanamento di alcuni, la presenza non autentica di altri, la vicinanza e la solidarietà di altri ancora. Parlano di una scuola diversa incontrata in ospedale e a casa, una scuola su misura che li ha tenuti al passo con la vita di prima. Il progetto è coordinato dalla prof.ssa Anna Berenzi vincitrice del MIUR Italian Teacher Prize 2017 in collaborazione con infermieri, volontari e psicologi dei reparti di Oncologia e Oncoematologia Pediatrica

P009

GESTIONE DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A TERAPIA CON 131 I-METAIODOBENZILDIGUANIDINA (131 I-MIBG)

T. Iacobucci, D. Cucculelli, C. Capuano, R. Pistilli, S. Pianezzi, M.A. Capozza

Fondazione Policlinico Gemelli - Università cattolica del Sacro Cuore

La gestione del bambino sottoposto a trattamento radiometabolico con 131I-MIBG richiede specifiche misure di radioprotezione. Dal 2000 al 2017 presso l'Unità di Oncologia Pediatrica del Policlinico Gemelli 23 bambini (età 1-7 anni) con Neuroblastoma stadio 4 alla diagnosi sono stati trattati con 131I-MIBG associata a chemioterapia di induzione. Prima del trattamento è necessario spiegare approfonditamente le norme di isolamento e sicurezza ai familiari. La funzionalità della tiroide è preservata mediante somministrazione di Lugol (iodio - ioduro di potassio), al paziente e chi lo assiste, per tutto il tempo dell'esposizione al radiocomposto. Al paziente viene somministrato 131I-MIBG presso il reparto di radioterapia e dopo aver accertato, che l'attività residua del radiofarmaco sia tale da garantire condizioni di sicurezza, questi viene trasferito presso il nostro reparto. Qui, in stanza singola con servizi igienici dedicati, il familiare che assiste il bambino e gli operatori sanitari devono mantenere una distanza congrua dal paziente, indossare guanti e camice monouso prima di ogni contatto con quest'ultimo. Le donne in età fertile non possono assistere il bambino. L'addetto della fisica sanitaria analizza quotidianamente la radioattività di effetti personali ed indumenti ed indica, inoltre, quando è possibile reinserire gradualmente il paziente in comunità. Pannolini, rifiuti e materiali deperibili venuti a contatto con liquidi biologici sono smaltiti separatamente. La somministrazione di 131I-MIBG in bambini trattati con chemioterapia ed in fase di tossicità midollare è possibile e con minimo discomfort per il paziente solo in strutture specialistiche che si avvalgono di una stretta collaborazione tra oncologo pediatra e medico nucleare.

P010

VALUTAZIONE E GESTIONE DELLE MUCOSITI IN ONCOEMETOLGIA PEDIATRICA

T. Iacobucci, D. Cucculelli, C. Capuano, R. Pistilli,

F. Bianchini, M.A. Capozza

Fondazione Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore

La mucosite è una delle principali complicanze del trattamento chemioterapico sull'apparato digerente. Può coinvolgere solo il cavo orale con dolore e difficoltà a deglutire, o l'intero tubo digestivo con lesioni che possono dare ematemesi, scariche diarroiche, dolori addominali, lesioni perianali. Una sovra-infezione può complicare il quadro clinico con necrosi dei tessuti. Nei bambini il rischio di mucosite aumenta a causa dell'intensità dei regimi chemioterapici e quindi dell'elevato turn-over cellulare. Nella nostra Unità di Oncologia Pediatrica del policlinico "A. Gemelli" è posta particolare attenzione alla prevenzione attuata con: pulizia attenta di denti e lingua utilizzando spazzolino morbido imbevuto di una soluzione con sodio bicarbonato 1.4% e Clorexidina 0.2%; applicazione di unguento idratante per le labbra per prevenire lesioni o sanguinamento; valutazione odontoiatrica prima di iniziare il trattamento chemioterapico. La sintomatologia viene accuratamente descritta grazie alla scala di valutazione della World Health Organization e ciò permette un corretto inquadramento e trattamento delle lesioni: Per gli stadi 1 e 2 sono impiegati gli sciacqui al cavo orale con sodio bicarbonato 1.4% e Clorexidina 0,2 % e l'ausilio di paracetamolo. Negli stadi 3 e 4 è utile utilizzare terapia antalgica con oppioidi deboli e gastro-protettore, qualora il paziente non riesca ad alimentarsi diventa necessario il supporto della nutrizione parenterale. Grazie ad una corretta prevenzione e una precoce valutazione della sintomatologia si migliora la qualità della vita in termini di controllo della sintomatologia dolorosa negli stadi precoci e di riduzione di complicanze in quelli più avanzati con una diminuzione complessiva dei tempi di degenza.

P011

ASSISTENZA DOMICILIARE, LA QUALITÀ A CASA DEL BAMBINO

S. Fondi, L. Tredici, L. Pellegrini, R. Valli, B. Baronio, I. Ciaralli

OBIETTIVI: Il Dipartimento di Oncoematologia dispone di 71 posti letto di cui 13 di trapianto emopoietico e terapie cellulari, oltre a due Day Hospital e ambulatori. Nel 2017 sono stati presi in carico 460 pazienti, sono stati effettuati 170 trapianti (33 autologhi) ed eseguite circa 400 nuove diagnosi. Il 60% dei pazienti proviene fuori regione, il 20 % dalla nostra regione, il 20 % proviene da altri paesi. Per far fronte a questa sempre crescente richiesta di assistenza in ambito oncoematologico abbiamo attivato il progetto di Ospedalizzazione Domiciliare (OD) con l'obiettivo di organizzare le cure dei nostri piccoli pazienti presso il domicilio in alternativa al ricovero Ospedaliero.

MATERIALI E METODI: Vengono presi incarico tutti i pazienti oncoematologici al proprio domicilio o in case di accoglienza, che necessitano di controlli ematici, trattamenti e assistenza specialistica deferibile sul territorio o che sono in fase terminale. Il progetto prevede un medi-

co che verifica quali pazienti sono reclutabili all'OD e assume il ruolo di medico referente, un coordinatore infermieristico che coordina le unità infermieristiche e pianifica tutte le attività, gli infermieri che mettono in atto le attività pianificate.

RISULTATI: L'attivazione del progetto OD fino adesso ha permesso di assistere 273 pazienti direttamente al proprio domicilio, di ridurre più di 3000 accessi in ospedale. **CONCLUSIONI:** Questo progetto ha permesso di allargare le offerte di cure del nostro ospedale portando la qualità dell'assistenza dell'OPBG direttamente al domicilio, con vantaggi positivi per piccoli pazienti e i loro genitori come alternativa al ricovero.

P012

LA GESTIONE COMPLESSA DI UN'ADOLESCENTE CON RECIDIVA DI LINFOMA NON HODGKIN IN CORSO DI GRAVIDANZA: CASE REPORT

E. Morabito, L. Mariano, C. Mangia, V. Gallara, E. Cordaro, A. Luciano, F. Pantaleo

UOC Oncoematologia Pediatrica PO "V. Fazzi" Lecce

La diagnosi e la cura dei tumori negli adolescenti e giovani adulti è sempre più spesso affidato ai centri di Oncoematologia Pediatrica. Questo ha assicurato migliori risultati in termini di sopravvivenza, ma ha aperto anche il sipario su nuove tematiche nella gestione globale del paziente. Tra queste, la sessualità, la fertilità e la gravidanza assumono notevole rilevanza, considerate le competenze di un'equipe finora dedicata solo alla fascia di età pediatrica. Riportiamo il caso di Giulia, a cui viene diagnosticato, all'età di 17 anni, un linfoma a grandi cellule B del mediastino. Già in corso di trattamento, Giulia decide di sposarsi e quattro mesi dopo il termine della chemioterapia, annuncia di essere in dodicesima settimana di EG. Dopo 2 settimane presenta tosse e dispnea; il controllo ecografico mostra ripresa di malattia a livello mediastinico con coinvolgimento del pericardio. Proposta l'interruzione di gravidanza per poter riprendere cure con farmaci e dosaggi adeguati, Giulia rifiuta. Viene pianificato un percorso terapeutico personalizzato parallelamente a monitoraggi seriati ecografici fetali. Alla 35^a settimana di EG, nasce una bambina sana da parto eutocico. Attualmente, a distanza di un anno, Giulia ha iniziato terapia ad alte dosi ed è candidata a trapianto autologo per ulteriore progressione di malattia. Durante tutto il percorso di cura Giulia è sempre stata seguita dalla nostra U.O.. Riportiamo questo caso per evidenziare la necessità di ampliamento delle competenze nelle Unità Operative di Oncoematologia Pediatrica in cui hanno accesso anche gli adolescenti ed i giovani adulti con tutte le loro complessità.

P013

VALIDAZIONE DELLA METODICA DI IMPIANTO TRACKING MAGNETICO – ECG GUIDATO VERSUS RX DI CONTROLLO ED IMPLICAZIONI COSTO ECONOMICHE

D. Botta, M.G. Turatti, F. Seghesio, M.E. Canepari,

A. Bacci, C. Ingaramo, B. Mussa, et al.

ASLCN¹ Università degli studi di Torino

INTRODUZIONE: La metodica più comunemente utilizzata per verificare la posizione della punta del Picc è l'RX torace. Lo Sherlock 3CG System[®] consente all'infermiere di verificare autonomamente il corretto posizionamento del cvc in corso di impianto.

OBIETTIVI: Validazione della metodica magnetica ecg guidata mediante valutazione de: il tasso di malposizionamento primario di PICC inseriti con Sherlock 3CG System[®]; l'accuratezza della misurazione antropometrica; le relative implicazioni costo economiche. Studio osservazionale prospettico, monocentrico condotto da giugno 2016 a aprile 2017. Popolazione 451 pazienti con età >16aa non affetti da Fibrillazione atriale, Flutter atriale, Tachiacardia grave, afferenti all'ambulatorio impianti Presidio Molinette-Torino.

METODI: Sono stati posizionati 451 Picc con "Sherlock 3CG - TipConfirmation System" e sistema ecografico Site Rite 8 - Bard[®]; la corretta posizione della punta è stata valutata con la radiografia del torace. Per ogni paziente è stata effettuata la misurazione antropometrica. È stato creato un database in Excell[®] per la raccolta delle informazioni anagrafiche e dei dati relativi al posizionamento del CVC.

RISULTATI: Riscontrati 2 casi di malposizionamento su 451 impianti. La misurazione antropometrica si discosta mediamente 0,51 cm dalla valutazione dello Sherlock 3CG System[®]. Questa metodica consente il risparmio di tempo e risorse.

CONCLUSIONI: Il tracciato elettromagnetico intracavitario consente il corretto ed accurato posizionamento del PICC. È possibile utilizzare come riferimento anatomico la quarta costa in giunzione parasternale destra. L'utilizzo di Sherlock 3CG System[®] genera risparmio economico e garantisce tutela al professionista. La metodica è validata.

P014

L'INFERMIERE E LA GESTIONE DELL'ALIMENTAZIONE NEL BAMBINO ONCOEMATOLOGICO

G. Serano, E. Di-Tullio

Università degli Studi G. D'Annunzio Chieti-Pescara

INTRODUZIONE: Tanti sono i bisogni dei bambini e delle loro famiglie ricoverati in Oncoematologia Pediatrica. La patologia stessa e la chemioterapia provocano una serie di complicanze fisiche e psicologiche, tra cui problemi alimentari: perdita di peso e malnutrizione possono compromettere l'iter terapeutico. Particolare attenzione va posta alla dieta dei bambini neutropenici, essendo la neutropenia un fattore di rischio importante per le infezioni.

MATERIALI E METODI: Sono state consultate banche dati quali PubMed e Cochrane Library e siti d'interesse scientifico (AIEOP, AIRC, AIRTUM, FDA, CDC, Ministero della Salute, IPASVI, Nurse.24) attraverso i motori di ricerca Google e Google Scholar.

RISULTATI: Gli effetti collaterali della chemioterapia possono essere affrontati attraverso l'uso di soluzioni ali-

mentari adatte e prese in accordo con il bambino. Per la neutropenia è stata ipotizzata la cosiddetta dieta neutropenica; si basa sulla teoria di evitare alimenti che potrebbero introdurre batteri nell'intestino ma non esistono prove d'efficacia per sostenerne l'uso. La sicurezza alimentare si ottiene seguendo le linee guida della Food and Drug Administration ed America Society Clinical Oncology e l'infermiere è il professionista più a contatto con il bambino; redige il piano assistenziale, identifica le problematiche relative all'alimentazione ed educa riguardo la giusta scelta e l'igiene alimentare.

CONCLUSIONI: La malnutrizione non è un effetto collaterale inevitabile della malattia. La dieta neutropenica interferisce con la qualità di vita dei bambini perché limita sia la scelta alimentare sia l'apporto calorico giornaliero. L'infermiere ha un ruolo fondamentale nel promuovere un'alimentazione corretta nel bambino con cancro.

P015

LA COMUNICAZIONE DI DIAGNOSI AL BAMBINO CON LEUCEMIA

F. Rosola

Università degli Studi di Brescia

L'infanzia è il periodo di maggior vulnerabilità per lo sviluppo fisico dell'organismo, il tumore rappresenta un

evento emotivo traumatico e da parte dell'equipe serve un approccio globale nel prendersi cura del bambino e di ciò che ruota attorno a lui. La comunicazione rappresenta un momento delicato nelle relazioni con l'altro, "comunicare" significa creare un legame, un primo approccio adeguato si basa su fiducia e sincerità e solo se si instaura un rapporto si può avere una chance; la regola fondamentale è non nascondere e non minimizzare, dando il giusto peso alle richieste e domande del bambino. Questo lavoro di revisione narrativa della letteratura aveva come obiettivo l'analisi circa le migliori modalità di approccio come metafore e strumenti utilizzati dal personale sanitario nella comunicazione di diagnosi di leucemia ai bambini. Attraverso la revisione delle banche dati internazionali si è creato un framework di riferimento. I risultati dimostrano come la diagnosi è uno shock comparabile al trauma psichico ed è pertanto importante rispettare il bambino e riconoscergli un ruolo attivo. Nella relazione sono importanti: il modo, il luogo e il momento scelti per comunicare. La comunicazione di diagnosi al bambino è una sfida continua ma mancano standard per uniformare i protocolli in tutte le istituzioni. Gli esperti identificano cinque principi di riferimento per il personale: 1. Istruzione centrata sulla famiglia; 2. Rispettare i tempi; 3. Tre aree chiave nell'istruzione: diagnosi e trattamento, coping e cura; 4. Formazione lungo la continuità delle cure; 5. Ambiente di supporto.



INFERMIERI - Relazioni

LA RICERCA IN AMBITO SANITARIO, INTERVENTI E ATTUAZIONE NELLA PRATICA CLINICA PEDIATRICA: UNA REVISIONE NARRATIVA DELLA LETTERATURA

M. Amicucci

INTRODUZIONE: la ricerca è la metodologia usata per accrescere la conoscenza all'interno di una scienza, come la medicina. Per la professione medica, la ricerca scientifica rappresenta i presupposti per la progettazione e la valutazione di tutte le sue attività, da molti anni. Per quanto riguarda la professione infermieristica e le altre professioni sanitarie, il processo è stato più lento e ne risente, degli elementi culturali del paese in cui è inserita ed è quindi influenzata dalla normativa, dalla cultura sociale e professionale. A maggior ragione se ci troviamo nel contesto pediatrico, dove anche le barriere sono maggiori.

OBIETTIVI: Si è cercato di analizzare, tramite una revisione della letteratura, lo stato dell'arte della ricerca infermieristica e di altre professioni, valutando per primi, quali sono stati gli interventi messi in atto da parte di questi professionisti per promuoverla ed utilizzarla nel proprio contesto. Design e fonte dei dati: È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati PUBMED, CINAHL, COCHRANE, SCOPUS e WEB of KNOWLEDGE. Review method: Sono stati selezionati

5 articoli. Non sono stati utilizzati limiti temporali. Sono stati inclusi tutti gli studi che avevano abstract in lingua inglese.

RISULTATI: Dall'analisi critica degli articoli emerge che non ci sono molti studi che parlano di interventi (5) e ancor meno sono gli studi che interessano le altre professioni sanitarie (1), in ambito pediatrico. Comunque, possiamo dire che la collaborazione con partner universitari, collaborazione con servizi bibliotecari e statistici, la creazione di un comitato ospedaliero, la collaborazione con altri centri, l'educazione continua e il curriculum, il coinvolgimento in journal clubs, ground rounds, presentazione poster, partecipazione ad eventi di ricerca sono gli interventi maggiormente citati. Insieme al "great american cookie experiment", il Journal Club sotto forma di competizione e l'istituzione di un centro di simulazione, possono essere interventi strategici per migliorare la conoscenza e impegnare infermieri e altri professionisti nel processo di ricerca.

CONCLUSIONI: Promuovere la ricerca in ambito sanitario pediatrico è fondamentale. La revisione narrativa della letteratura evidenzia, quali sono gli interventi maggiormente adattati per far sì che l'interesse verso la ricerca si accresca e diventi sempre maggiore. Ad oggi si potrebbero fare molti più studi, incoraggiando i professionisti infermieri e non solo, di fare della ricerca la base di un'assistenza di qualità.

QUALITÀ DI VITA NEL PERIODO OFF-THERAPY

Bellini

Grazie alla ricerca biologica e clinica e all'uso di protocolli cooperativi nazionali ed internazionali sempre più efficaci, la probabilità di guarigione in oncematologia pediatrica che negli anni '70 era inferiore al 40% supera attualmente l'80%. Tale dato positivo solleva una nuova questione: la salvaguardia della qualità di vita (QoL) dei pazienti che hanno terminato le cure (pazienti off-therapy). La caratteristica peculiare del concetto di QoL è la sua multidimensionalità che, nelle forme più semplici, comprende almeno quattro aree fondamentali: fisica, funzionale, psicologica e sociale. Inoltre, la QoL è un concetto prettamente soggettivo: può essere considerata infatti, solo dal punto di vista del paziente, il quale, non solo è il miglior giudice di se stesso, ma è anche l'unico in grado di fare una valutazione bilanciata delle sue aspettative. In oncologia pediatrica, la QoL è determinata dall'impatto che la malattia e il trattamento hanno sulle percezioni che il paziente ha rispetto al proprio funzionamento. Attualmente, gli argomenti di ricerca più discussi riguardano le abilità di vita quotidiana, il livello cognitivo, le emozioni sperimentate, l'umore, le interazioni familiari e sociali e l'eventuale sintomatologia secondaria alla malattia e ai trattamenti. Da qui l'adozione di una prospettiva biopsicosociale che prevede l'estensione degli scopi della medicina al livello psicologico, sociale ed assistenziale. Il nostro studio ha come obiettivo quello di indagare la qualità di vita di 200 giovani off therapy in un'ottica biopsicosociale. Coerentemente con tale

approccio, i dati sono stati raccolti attraverso la "Scheda di Complessità" che permette di valutare la presenza o l'assenza di complessità sulla base di specifici indicatori che riguardano l'area biologica, psicologica, sociale e assistenziale. I principali risultati mostrano che le maggiori criticità nel momento dello stop-terapia riguardano l'area psicologica. Andando ad indagare le caratteristiche di tale complessità psicologica, l'unica variabile clinica con la quale sembra esserci una relazione significativa risulta essere la tipologia di tumore: i ragazzi che hanno sofferto di tumore cerebrale o tumore solido/raro sono coloro che riportano maggiori problematiche psicologiche. Tra le "cicatrici psicologiche" dei ragazzi off-therapy ritroviamo le preoccupazioni riguardo alla fertilità e alla sessualità, la vulnerabilità, la scarsa autonomia, le problematiche nella separazione dai genitori e il vissuto relativo alla propria immagine corporea. Tutto ciò si declina nella possibile insorgenza di disturbi post-traumatici, ansioso-depressivi e, negli ultimi tempi, di disordini della sfera alimentare. Più della metà dei ragazzi considerati nello studio (113/200) giunge alla Psiconcologia richiedendo un supporto psicologico talvolta utilizzando diversi linguaggi quali la musica, l'arte o la letteratura. La terapia psicologica li aiuta ad accettare i "nuovi limiti" che la malattia ha imposto loro (rinuncia allo sport preferito, a standard di bellezza elevati, alla professione desiderata...) e li sostiene nel tentativo di superare l'attacco alla progettualità che hanno vissuto. L'obiettivo finale della terapia psicologica è quello di aiutare i giovani ad integrare l'esperienza di malattia nel continuum della vita.



V WORKSHOP



AIEOP in LAB - Comunicazioni orali

CO001

TRATTAMENTO DI GLIOMI DI ALTO GRADO PEDIATRICI CON LA COMBINAZIONE DI ADENOVIRUS ONCOLITICI E TERAPIA GENICA CON UN BITE DIRETTO VERSO L'ANTIGENE TUMORALE EPHA2

C. Arnone¹, I. Caruana¹, T. Belardinilli¹, A. Mastronuzzi¹, A. Cacchione¹, A. Carai², I. Alessi¹, F. Diomedi-Camassei³, C. De-Stefanis⁴, C. Quintarelli¹, B. De-Angelis¹, M. Scarsella⁴, F. Locatelli^{1,5}, F. Del-Bufalo¹

¹Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ²Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ³Dipartimento dei Laboratori e Diagnostica Immunologica, Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ⁴Laboratori di Ricerca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ⁵Dipartimento Di Scienze Pediatriche, Università di Pavia, Pavia, Italia

I gliomi di alto grado (GAG) sono neoplasie cerebrali maligne comuni dell'età pediatrica, la cui sopravvivenza globale rimane largamente insoddisfacente. Per questi pazienti si pone la necessità di individuare approcci tera-

peutici innovativi. L'immunoterapia basata su Adenovirus Oncolitici (AO) costituisce una strategia promettente, seppur ancora subottimale in termini di efficacia, come evidenziato dai trials clinici. Pertanto, abbiamo ipotizzato di potenziare l'attività degli AO combinandola con una terapia genica, veicolata tramite vettore adenovirale (Ad), volta a trasdurre nelle cellule tumorali il gene di un Engager Bispecifico delle cellule-T (BiTE) diretto verso il recettore-A2 del carcinoma epatocellulare (EphA2). Abbiamo testato, tramite immunisto chimica e RT-qPCR, l'espressione di EphA2 in 16 campioni di GAG pediatrici, dimostrandone la positività nel 100% dei casi, con intensità di espressione mediana significativamente superiore rispetto ai gliomi di basso grado ($p=0.05$). Abbiamo confermato la capacità d'infezione, trasduzione e amplificazione del transgene in linee cellulari di GAG in seguito alla combinazione AO+EphA2-Ad, tramite valutazione citofluorimetrica del marker di EphA2-Ad, CD19 ($67,8\% \pm 11\%$ vs $6,4\% \pm 2,3\%$ vs $0,3\% \pm 0,3\%$, OA+EAd vs EAd vs non-trattato, rispettivamente; $p < 0.001$), e tramite qPCR ($1,44e4 \pm 2,99e4$, $2,64e1 \pm 3,71e-1$, $1,59e-2 \pm 2,87e-2$, rispettivamente; $P < 0.01$). Tramite co-coltura tra cellule-T e cellule tumorali infettate abbiamo confermato che l'effetto anti-tumorale dell'approccio incrementa significativamente in presenza delle cellule-T ($85,73\% \pm 2,60\%$ vs $70\% \pm 4,2\%$, rispetti-

vamente; $p=0.01$). Infine, per implementare ulteriormente il controllo tumorale, abbiamo aggiunto alla coltura l'anticorpo agonista anti-CD28, costimolo per le cellule-T, evidenziando la pressoché completa eradicazione tumorale ($85,7\% \pm 2,60$ vs $93,2\% \pm 9,95\%$). In conclusione, l'approccio combinato AO+EphA2-BiTE appare una strategia immunoterapica estremamente promettente per i GAG.

CO002

SVILUPPO DI UNA STRATEGIA IMMUNOTERAPICA CAPACE DI MIGLIORARE LA CAPACITÀ INVASIVA E DI ERADICAZIONE TUMORALE DI CELLULE GENETICAMENTE MODIFICATE CON UN RECETTORE ANTIGENICO CHIMERICO (CAR) PER IL TRATTAMENTO DI MALATTIE ONCOLOGICHE

R. Cristantielli¹, V.A. Polito¹, G. Weber¹, F. Del-Bufalo¹, C.M. Arnone¹, T. Belardinelli¹, L. Antonucci¹, S. Di-Cecca¹, B. De-Angelis¹, C. Quintarelli¹, L. Strocchio¹, I. Caruana¹, F. Locatelli^{1,2}

¹IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Ematologia e Oncologia e terapia cellulare e genica, Roma, ²Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Pediatria, Pavia

L'immunoterapia adottiva con cellule CAR-T ha mostrato risultati estremamente promettenti in pazienti affetti da malattie linfoproliferative a differenziazione B-cellulare. Per le neoplasie solide, tuttavia, l'efficacia delle CAR-T è ancora limitata. Diversi studi clinici in pazienti con Neuroblastoma hanno mostrato che le cellule CAR-T anti-GD2 sono capaci d'indurre una significativa attività antitumorale solamente in pazienti con masse tumorali di piccole dimensioni, mostrando una bassa persistenza in-vivo. Questi dati suggeriscono che, probabilmente, le cellule CAR-T infuse hanno una limitata capacità di invadere il tumore e che il microambiente tumorale gioca un ruolo nel limitarne l'efficacia. In questo studio, abbiamo dimostrato che le cellule CAR-T espanse in-vitro hanno una significativa riduzione del loro potere invasivo rispetto alle cellule T non manipolate (NT) ($8\% \pm 6\%$ vs $23\% \pm 8\%$; $p=0.01$). L'analisi molecolare ha evidenziato, nelle cellule espanse ex-vivo, una down-regolazione di diversi enzimi coinvolti nella degradazione della matrice extracellulare, come le metalloproteasi (MMP). Questa down-regolazione delle MMP (m-RNA e proteina $p<0,001$) avviene immediatamente e in maniera irreversibile dopo l'attivazione dei T linfociti coinvolgendo sia la componente CD4 che CD8, indipendentemente dalle condizioni di cultura e dal tipo di attivazione. Pertanto, per ripristinare la capacità invasiva delle cellule CAR-T abbiamo generato costrutti codificanti per diverse MMP. La ri-espressione delle MMP ha ripristinato la produzione dell'enzima nelle cellule modificate (1200 ± 172 pg/ml; NT: $1,3 \pm 0,7$ pg/ml) senza indurre un'inibizione nella crescita delle cellule T. In conclusione, il ripristino dell'espressione delle MMP potrebbe costituire una strategia innovativa per migliorare l'efficacia dell'immunoterapia delle CAR-T nel contesto dei tumori solidi.

CO003

GENERAZIONE DI CTL ANTI-LEUCEMIA PER APPROCCI DI IMMUNOTERAPIA CELLULARE ADOTTIVA PER LA PREVENZIONE/TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA LEUCEMICA IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO APLOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: L'ESPERIENZA DELLA CELL FACTORY DELLA FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO

F. Ferulli¹, I. Turin¹, M. Tanzi¹, E. Montini¹, G. Acquafredda¹, L. Iozzi², C. Lavarello², P. Comoli¹, A. Moretta¹, G. Basso³, R. Maccario¹, M. Zecca², D. Montagna^{1,4}

¹Laboratorio Immunologia e Trapianti/Cell Factory, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, ²Oncematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, ³Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova, ⁴Università degli Studi di Pavia

Immunoterapia. Il trapianto aploidentico di CSE (aplo-TCSE) rappresenta una piattaforma ideale per approcci di terapia cellulare post-trapianto. Il nostro gruppo ha messo a punto una procedura per la generazione ed espansione *ex vivo* di CTL, di origine del donatore, diretti verso i blasti leucemici (BL) del paziente, in accordo con i requisiti di buona fabbricazione (GMP). I prodotti così ottenuti rappresentano un'opzione terapeutica per la prevenzione/trattamento della recidiva leucemica dopo aplo-TCSE in pazienti ad alto rischio. Dal Maggio 2016 sono stati arruolati 10 pazienti (7=LLA; 3=LMA) per i quali sono stati prodotti 23 lotti di PMTC, caratterizzati per sterilità, vitalità, identità, purezza, potency, bio-sicurezza. Tutti i lotti prodotti hanno mostrato alti livelli di potenzialità citotossica, misurata tramite il saggio della CD3-redirected (lisi media 69%, rapporto E:T=25:1). In 12 lotti è stata inoltre valutata l'attività citotossica diretta verso i BL del paziente (lisi media 40%, rapporto E:T=25:1) e la alloreattività nei confronti delle cellule non maligne del ricevente (lisi media 22%, rapporto E:T=25:1). Ad oggi sono stati trattati 4 pazienti ad alto rischio di recidiva, (3=LLA e 1=LMA) che hanno ricevuto un totale di 47 infusioni (min 8, max 17). I risultati ottenuti dimostrano che le infusioni sono state ben tollerate, non hanno dato effetti collaterali compresa l'insorgenza di GVHD. L'infusione di dosi scalari di CTL può essere efficace nella prevenzione della recidiva in pazienti ad alto rischio o, alternativamente, alte dosi di CTL sono in grado di indurre remissione completa in pazienti recidivati dopo aplo-TCSE.

CO004

IMMUNOTERAPIA DELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA CON CELLULE CIK GENETICAMENTE MODIFICATE CON IL SISTEMA NON VIRALE SLEEPING-BEAUTY PER L'ESPRESSIONE DEL RECETTORE CHIMERICO (CAR) ANTI-CD33

M.C. Rotiroti, S. Arcangeli, C.F. Magnani,

C. Cappuzzello, E. Biagi, S. Tettamanti, A. Biondi
*Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica,
 Università Milano Bicocca, Osp. San Gerardo
 Fondazione MBBM*

L'immunoterapia con cellule T ingegnerizzate per esprimere recettori chimerici artificiali (CARs) può rappresentare un'opzione terapeutica innovativa rispetto alle terapie attualmente disponibili per la Leucemia Mieloide Acuta (LMA). In questo contesto, l'antigene CD33, ampiamente espresso dai blasti leucemici, costituisce un promettente bersaglio. Questo studio mira alla valutazione preclinica dei profili di efficacia e sicurezza di cellule killer indotte da citochine (CIK) ingegnerizzate con un CAR anti-CD33. Le cellule CIK, ottenute da cellule mononucleate di donatori sani o pazienti leucemici, sono state trasdotte attraverso il sistema non virale di trasposoni Sleeping-Beauty o tramite mRNA al fine di ottenere, rispettivamente, un'espressione stabile o transiente del CD33CAR. L'esposizione al target *in vitro* ha rivelato una potente azione anti-leucemica delle cellule CIK-CD33CAR in termini di citotossicità, proliferazione e produzione di citochine. Gli studi preliminari *in vivo* hanno mostrato che una singola somministrazione di cellule CIK-CD33CAR è in grado di ridurre il carico leucemico in topi NSG xenotrapiantati con la linea mieloide MA9-NRas. Al fine di valutare la capacità delle cellule CIK-CD33CAR di bersagliare le cellule di LMA residue/resistenti alla chemioterapia si sta investigando un modello murino di "xenotrapianto con chemioterapia" che mima il regime di induzione standard. È stato confermato che il protocollo di induzione ottimizzato "5+3" non determina una remissione completa della malattia e i topi trattati vanno incontro a ricaduta in tempi brevi. Si verificherà dunque l'efficacia delle cellule CIK-CD33CAR anche in questo contesto. Verrà inoltre valutata la potenziale mielotossicità a lungo termine di questo approccio comparando l'espressione stabile e transiente del CD33CAR.

CO005

LA TRANSDIFFERENZIAZIONE DEI LINFOCITI T IN LINFOCITI T: UN NUOVO APPROCCIO IMMUNOTERAPICO CONTRO LE LEUCEMIE ACUTE PEDIATRICHE

A. Zorzoli, G. Barbarito, A. Bertaina, P. Merli, A. Petretto, F. Antonini, E. Ferretti, F. Locatelli, I. Airolidi

Istituto Giannina Gaslini, Istituto Giannina Gaslini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto Giannina Gaslini, Istituto Giannina Gaslini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto Giannina Gaslini

Abbiamo recentemente dimostrato che pazienti leucemici sottoposti a trapianto con graft depleto di linfociti T e B CD19+ ed infusi con acido zoledronico (ZOL) presentano elevata citotossicità dei linfociti T contro blasti leucemici. Questi pazienti, rispetto a quelli che non vengono trattati ma che ricevono lo stesso tipo di graft, presentano migliore sopravvivenza, bassa o nulla GvHD ed una più rapida ricostituzione di linfociti T. Ciò ha suggerito

che i linfociti T, ricostituiti o infusi con il graft, potrebbero indurre la ricostituzione di linfociti T. In questo contesto, è stato riportato che un particolare subset di linfociti T, che sono V 1+CD4+ ed esprimono marcatori staminali quali CD34 e CD38, possono transdifferenziare in linfociti con opportuni stimoli. Abbiamo quindi condotto studi preliminari per testare se: I) il processo di transdifferenziazione avvenisse nei nostri pazienti trapiantati e infusi con ZOL, analizzando la presenza della popolazione T considerata progenitrice dei T, e II) fosse possibile assistere a tale processo in topi altamente immunodeficienti NOD/SCID/IL2rg-/- (NSG) inoculati con linfociti T. Risultati preliminari hanno dimostrato che: I) ZOL induce la comparsa dei linfociti T V 1+CD4+ nei pazienti trapiantati, II) tale popolazione può esprimere CD34 e CD38, III) topi NSG inoculati con linfociti T umani presentano la comparsa *de novo* di linfociti T. Pur essendo necessari numerosi approfonditi studi molecolari, di riarrangiamento TCR e preclinici, i nostri dati preliminari suggeriscono che la transdifferenziazione dei linfociti T in T sia realizzabile.

CO006

MODELLO DI "INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS" (IPSC) DERIVATE DA DONATORE SANO CON IL GENE DI FUSIONE CBFA2T3-GLIS2

S.N. Bertuccio¹, M. Cambot^{2,3}, C.K. Lopez^{2,4}, L. Lordier⁵, A. Donada², Z. Aid², A. Astolfi¹, S. Serravalle¹, F. Locatelli^{6,7}, W. Vainchenker^{2,5}, H. Raslova², A. Prete¹, R. Masetti^{1,#}, A. Pession^{1,#}, T. Mercher^{2,4,8,9,#}, #Co-senior authors

¹Laboratorio di Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", U.O. Pediatria Pession, Policlinico S. Orsola, Malpighi, Bologna, ²INSERM U1170, Gustave Roussy, Villejuif, France, ³Institut National de Transfusion Sanguine INTS, Paris, France, ⁴Université Paris Diderot, Paris, France, ⁵IPSC platform, Gustave Roussy, Villejuif, France, ⁶Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italia, ⁷Università di Pavia, Pavia, Italia, ⁸Université Paris-Sud, Orsay, France, ⁹Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer

INTRODUZIONE: CBFA2T3-GLIS2 è un gene di fusione presente nel 15-25% delle AMKL. L'obiettivo di questo studio è stato quello di ingegnerizzare delle iPSC con CBFA2T3-GLIS2.

METODI E RISULTATI: Per ingegnerizzare le iPSC da donatore abbiamo sfruttato il locus AAVS. Il locus AAV, usato generalmente per l'integrazione dall'adenovirus codifica per il gene PPP1R12C e la sua distruzione non associa con alcuna patologia conosciuta. Il gene di fusione è stato clonato nel vettore AAVS1 SA-2A-puro-pA donor. Per riprodurre un modello altamente fedele siamo andati a verificare l'espressione di CBFA2T3 nelle iPSC. I risultati hanno dimostrato che il gene non era espresso nelle iPSC (Figura 1A), quindi abbiamo inserito il gene di fusione marcato con GFP sotto il controllo di un promotore ematopoietico, il CD43. Le iPSC sono state quindi ingegnerizzate con questo vettore attraverso ricombinazione omologa "ZingFinger" mediata (Figura 1B).

Dopo elettroporazione le iPSC sono state selezionate con Puromicina. Su 24 colonie resistenti all'antibiotico, 23 avevano integrato CBFA2T3-GLIS2 in omozigosi e 1 in eterozigosi. 3 di queste colonie sono state amplificate e validate per le caratteristiche di pluripotenza e per l'espressione di CBFA2T3-GLIS2 nelle cellule ematopoietiche differenziate. I risultati hanno dimostrato che le iPSC ingegnerizzate avevano mantenuto le caratteristiche di pluripotenza (Figura 1C) e il gene di fusione insieme a altri geni direttamente regolati da CBFA2T3-GLIS2 come ERG erano correttamente espressi nelle cellule ematopoietiche derivate dalla differenziazione delle iPSC (Figura 1C).

CONCLUSIONI: Le iPSC ingegnerizzate nel locus AAVS1 sono un modello altamente fedele e efficiente per studiare l'effetto di fusioni di interesse onco-ematologico.

ACKNOWLEDGEMENTS: AIRC (MFAG2016, Id. 19117, a Riccardo Masetti)

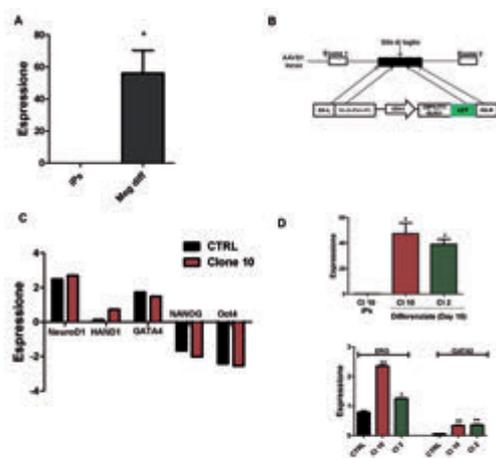


Figura 1. A. Espressione di CBFA2T3 nelle iPSC e nei macrofagi. B. Strategia di "Gene editing". Il gene di fusione CBFA2T3-GLIS2, sotto il controllo del promotore CBFA1 e marcato con proteina fluorescente GFP è stato inserito nel locus AAVS1 attraverso ricombinazione omologa "Zinc Finger" mediata. C. Espressione dei marker specifici di pluripotenza e per i tre lignaggi ematopoietici dopo differenziazione spontanea delle iPSC in corpi embrionali. D. Espressione di ERG, GATA1 e GATA2 nelle cellule ematopoietiche derivate dalla differenziazione delle iPSC.

Figura 1.

CO007

MESSA A PUNTO DI MODELLI CELLULARI UMANI PER LO STUDIO DELLA MALATTIA DI GAUCHER

D. Messelodi¹, S. Strocchi², S.N. Bertuccio¹, D. Grifoni², A. Pession², A. Astolfi³, A. Pession^{1,3}

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna, ²Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, ³Centro interdipartimentale di ricerche sul cancro "Giorgio Prodi", Università di Bologna

La malattia di Gaucher è un disordine monogenico caratterizzato dal deficit dell'enzima -glucocerebrosidasi. Dal momento che l'innescò aberrante di meccanismi infiammatori cellulari è un aspetto peculiare della malattia, ci siamo concentrati sullo studio del pathway della necrop-

tosì, forma di morte cellulare programmata dettata dall'infiammazione. Dall'analisi dell'espressione genica e dalla valutazione dei livelli proteici in modelli cellulari Gaucher-like, ottenuti tramite inibizione enzimatica, abbiamo evidenziato come la chinasi RIP1, primo effettore della via di segnalazione sia iperattivato nello stato patologico. Per disporre di un sistema d'analisi più accurato stiamo mettendo a punto modelli che sfruttano cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) derivate da paziente e donatore sano. Tramite gene editing la più comune mutazione puntiforme causante la malattia (N370S), è stata inserita in iPSCs derivate da donatore sano. Le cellule sono state trasfettate, tramite nucleofezione, con il plasmide pSpCas9(BB)-2A-Puro codificante per la Cas9 e per una guida a RNA sito-specifica. La sequenza stampo per l'inserimento della mutazione è stata introdotta sotto forma di DNA a singolo filamento. La presenza della mutazione è stata verificata tramite PCR effettuata con primer specifici su pool di cellule trasfettate. Parallelamente, da cellule mononucleate del sangue periferico di un paziente Gaucher con mutazione N370S/L444P sono state ottenute iPSCs grazie a trasduzione con i vettori virali Sendai codificanti per i fattori di riprogrammazione: Klf4, cMyc e KOS. Il monitoraggio del differenziamento verso destino ematopoietico sarà portato avanti concentrandosi nello specifico sul tipo cellulare macrofagico in quanto maggior target dell'accumulo sfingolipidico caratterizzante la malattia.

CO008

CELLULE MESENCHIMALI STROMALI (MSC) DI MIDOLLO OSSEO INFIAMMATE ATTIRANO PREFERENZIALMENTE IL CLONE PRE-LEUCEMICO TEL-AML1+ FORNENDO UN MICROAMBIENTE FAVOREVOLE ALLA SUA PERSISTENZA

L. Beneforti, E. Dander, S. Bresolin, G. Te-Kronnie, A. Ford, G. D'Amico, A. Biondi, C. Palmi, G. Cazzaniga

Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Italia, Laboratorio di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Italia, Centre for Evolution and Cancer, The Institute of Cancer Research, UK.

Il fattore trascrizionale aberrante TEL-AML1 (TA), generato dalla traslocazione t(12;21), è all'origine della forma più frequente di leucemia linfoblastica acuta (LLA) a precursori B del bambino. La traslocazione colpisce le cellule staminali/progenitrici fetali espandendo un clone pre-leucemico clinicamente silente nel 99% dei casi. Il restante 1% va incontro a malattia, anche molti anni dopo la traslocazione, per l'accumulo di mutazioni addizionali nelle cellule pre-leucemiche, verosimilmente a seguito di eventi infettivi/infiammatori. Obiettivo del lavoro è delucidare il contributo del microambiente midollare infiammato, in particolare della componente mesenchimale, nel favorire la persistenza del clone pre-leucemico. I risultati dimostrano che cellule della linea murina pro-B Ba/F3 esprimenti TEL-AML1 migrano

maggiormente verso MSC infiammate rispetto alle cellule controllo (% cellule migrate/input: TA=30.2±9.1; ctr=14.3±9.6) e che tale migrazione è CXCR2-dipendente, come verificato dall'uso dell'inibitore specifico SB-265610. In accordo, le cellule TEL-AML1+ overesprimono CXCR2, mentre MSC infiammate secernono alti livelli dei suoi ligandi. Infine, co-coltivando cellule TEL-AML1+ e cellule controllo su MSC in presenza di citochine pro-infiammatorie si osserva una maggiore percentuale di cellule pre-leucemiche rispetto alle co-culture in condizioni standard o su MSC non infiammate (fold-increase=1.7±0.27). Tale aumento è mediato da fattori solubili e dipende dalla diminuita proliferazione delle cellule controllo e dalla aumentata sopravvivenza del clone pre-leucemico. Il lavoro dimostra, pertanto, che cellule pre-leucemiche TEL-AML1+ sono maggiormente attratte rispetto alle controparte normale da MSC infiammate, le quali rappresentano un microambiente favorevole alla loro persistenza. Il blocco della migrazione CXCR2-mediata potrebbe rappresentare quindi una strategia di eradicazione del clone pre-leucemico TEL-AML1+.

CO009

TARGETING PRE-CLINICO DEI GENI DI FUSIONE DI PAX5 NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA A PRECURSORI B

C. Saitta, S. Mecca, A. Savino, M. Bardini, C. Palmi, A. Biondi, G. Fazio, G. Cazzaniga

Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Monza

Traslocazioni cromosomiche che coinvolgono il gene PAX5 con partners diversi sono frequenti in pazienti pediatrici con Leucemia Acuta Linfoblastica negative per altre anomalie ('B-others') e associate a prognosi sfavorevole. Il gene di fusione derivante codifica per un fattore trascrizionale aberrante. Studi preliminari hanno dimostrato che i geni di fusione di PAX5 causano l'overespressione e l'iperattivazione della Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (LCK), oltre al coinvolgimento del pathway di Akt. Contro LCK è disponibile un inibitore specifico (Nintedanib/BIBF1120), già autorizzato ad uso clinico per tumori solidi. Scopo del lavoro è lo studio preclinico dell'efficacia di Nintedanib per il targeting farmacologico delle fusioni di PAX5. Cellule primarie di pazienti con fusioni di PAX5 sono state utilizzate in modelli di xenotrapianto in topi NSG. Ex-vivo Nintedanib ha dimostrato efficacia sia in monoterapia, sia in combinazione con chemioterapici standard (saggi di vitalità su blasti primari in co-cultura con stroma midollare umano) in tutti i campioni caratterizzati da differenti fusioni di PAX5, pur con una risposta paziente-specifica. Esperimenti in-vivo in topi NSG umanizzati hanno confermato l'efficacia dell'inibitore in fase di malattia conclamata, a livello di BM, SP, PB e CNS. Inoltre, Nintedanib sensibilizza l'efficacia di Desametasone, mostrando un effetto sinergico. Complessivamente, le proteine di fusione di PAX5 si

sono rivelate un ottimo target per nuovi approcci nel trattamento delle BCP-ALL e l'utilizzo di Nintedanib in questo specifico sottogruppo di pazienti BCP-ALL, in combinazione con chemioterapia, può rappresentare un'alternativa terapeutica che possa migliorarne l'outcome.

CO010

MODELLI CELLULARI E ANIMALI DERIVATI DA PAZIENTI DI HGG PEDIATRICI E DIPG: RICAPITOLAZIONE GENOTIPICA E FENOTIPICA

M. Vinci^{1,2}, D. Carvalho², K. Taylor^{2,3}, V. Molinari², A. Burford², S. Temelso², A. Mackay², S. Popov⁴, E. Izquierdo-Delgado², M. Fofana², J. Fazal-Salom², L. Bjerke², M. Clarke², J. Boulton², H. Pemberton², C. Lord², J. Pears⁵, E. Miele¹, A. Mastronuzzi¹, F. Locatelli¹, A. Carai¹, C.E. Marras¹, L.V. Marshall⁶, S. Zacharoulis⁶, S. Vaidya⁶, H.C. Mandeville⁷, L.R. Bridges⁸, A.J. Martin⁸, S. Al-Sarraj⁹, C. Chandler⁹, S. Robinson², N. Olaciregui¹⁰, M. Suno¹⁰, J. Mora¹⁰, C. de-Torres¹⁰, O. Cruz¹⁰, M. Monje³, A.S. Moore¹¹, A. Montero-Carcaboso¹⁰, C. Jones²

¹Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy, ²The Institute of Cancer Research, London, UK, ³Stanford University, Stanford, CA, ⁴University Hospital of Wales, Cardiff, UK, ⁵Our Lady's Children Hospital, Crumlin, Dublin, Ireland, ⁶Children and Young People's Unit, Royal Marsden Hospital, Sutton, UK, ⁷Department of Radiotherapy, Royal Marsden Hospital, Sutton, UK, ⁸St George's Hospital NHS Trust, London, UK, ⁹Kings College Hospital, London, UK, ¹⁰Hospital San Joan de Deu, Barcelona, Spain, ¹¹Queensland Children's Medical Research Institute, Brisbane, Australia

I glioma di alto grado pediatrici (pHGG) e i glioma difusi del ponte (DIPG) comprendono diversi sottogruppi che si distinguono dal punto di vista clinico e biologico, e che urgono di nuove strategie terapeutiche. Lo scopo del nostro studio è stato quello di mettere a punto modelli cellulari primari derivati da paziente e modelli animali che siano in grado di ricapitolare le caratteristiche chiave di questi tumori sia dal punto di vista genotipico che fenotipico per lo sviluppo di futuri approcci terapeutici. Attraverso uno sforzo internazionale abbiamo messo a punto più di 30 linee primarie derivate da paziente comprendendo pHGG emisferici, della linea mediana e DIPG, da campioni biotipici, autotipici o resezione tumorale. Le colture sono state mantenute in condizioni stem-like e caratterizzate per clonogenicità, espressione di marcatori di staminalità e differenziazione e per la capacità migratoria/invasiva in matrici extracellulari. L'analisi molecolare (whole exome sequencing, RNA seq e profilo di metilazione), hanno messo in evidenza diversi sottogruppi molecolari H3.3G34R, H3.3K27M and H3.1K27M (in associazione con mutazioni in ATRX, FGFR1, PPM1D and ACVR1) gruppi wild-type per le mutazioni istoniche che includevano mutazioni in PDGFRA e NF1 e la presenza di un sottogruppo con la fusione di ETV6:NTRK3. I modelli cellulari sono stati sottoposti a drug screening con una libreria di farmaci che ha dimostrato specifiche genetic dependencies. Modelli animali ortotopici sono stati messi a punto con successo

ricapitolando le caratteristiche di crescita infiltrativa dei pHGG e DIPG in diverse sedi anatomiche: sopratentoriali, talamici e nel ponte.

CO011

SYK TARGETING AS A POTENTIAL THERAPEUTIC STRATEGY FOR PEDIATRIC HIGH RISK TEL-AML1 B-ALL PATIENTS

V. Serafin¹, E. Porcù¹, G. Cortese², E. Mariotto¹, S. Bresolin¹, G. Basso¹, B. Accordi¹

¹Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova e Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, ²Dipartimento di Scienze Statistiche, Università degli Studi di Padova, Biomarcatori in Oncoematologia

Il riarrangiamento cromosomico più frequente nelle B-ALL pediatriche è la traslocazione t(12;21)(TEL-AML1). La sua presenza è indice di prognosi favorevole, ma circa il 10% di questi pazienti ricade anche svariati mesi dopo la fine della terapia. Il nostro studio ha lo scopo di individuare nuovi marcatori prognostici e/o bersagli terapeutici per predire/trattare la ricaduta nei pazienti TEL-AML1. Mediante Reverse Phase Protein Arrays, abbiamo analizzato il profilo di attivazione proteica all'esordio in 62 pazienti con B-ALL TEL-AML1 e abbiamo osservato l'iperattivazione di SYK, fosforilato in Y525, nei pazienti che andranno incontro a ricaduta. Per validare SYK come nuovo bersaglio terapeutico abbiamo trattato 3 linee cellulari TEL-AML1 con gli inibitori di SYK Entospletinib, Fostamatinib e PRT-060318. Tutti i composti sono risultati in grado di diminuire la vitalità cellulare, quindi li abbiamo testati in combinazione con Vincristina, Desametasone e Citarabina. L'Entospletinib è risultato l'inibitore più sinergico, quindi abbiamo trattato le colture primarie da paziente con la combinazione Entospletinib e i tre farmaci insieme (VDA). Come atteso i pazienti che andranno incontro a ricaduta sono più sensibili al trattamento singolo con Entospletinib, e il trattamento combinato risulta più efficace del VDA da solo. Testeremo ora la combinazione Entospletinib+VDA nelle colture primarie di ricaduta. Per validare SYK come nuovo marcatore prognostico stiamo mettendo a punto l'analisi mediante phosphoflow. I risultati del nostro studio, al momento, indicano SYK come potenziale nuovo bersaglio terapeutico nei pazienti B-ALL TEL-AML1. Sarà particolarmente interessante valutare l'Entospletinib, attualmente in fase 2 nelle CLL, nel trattamento delle ricadute.

CO012

BIOPSIE LIQUIDE NEL NEUROBLASTOMA: I MICRORNA ESOSOMALI COME INDICATORI DELLA RISPOSTA ALLA CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE IN PAZIENTI AD ALTO RISCHIO

M. Morini, D. Cangelosi, D. Segalerba, D. Marimpietri, R. Luksch, A. Castellano, D. Fruci, A. Canete, S.A. Burchill, M.V. Corrias, B. Carlini, A. Pezzolo, G. Schleiermacher, K. Mazzocco, A.R. Sementa,

A. Garaventa, M.C. Bosco, A. Eva, L. Varesio per il Gruppo di Lavoro Italiano Neuroblastoma

Istituto G. Gaslini

INTRODUZIONE: Attualmente non sono disponibili marcatori prognostici della sensibilità/resistenza alla chemioterapia d'induzione per i pazienti affetti da neuroblastoma ad alto rischio (AR-NB). Poiché gli esosomi circolanti rispecchiano fedelmente la cellula tumorale da cui originano, abbiamo valutato il potenziale dei microRNA esosomali (exo-miRs) come marcatori della risposta alla terapia d'induzione.

METODI: Gli esosomi sono stati isolati prima e dopo la chemioterapia dal plasma di 53 pazienti AR-NB. L'analisi citofluorimetrica è stata utilizzata per rilevare vescicole positive per GD2. L'espressione degli exo-miRs è stata valutata tramite RTqPCR ed opportuni test statistici.

RISULTATI: Gli esosomi isolati dal plasma sono GD2 positivi, prova della specifica secrezione tumorale delle vescicole. Nella popolazione totale di esosomi abbiamo individuato 18 exo-miRs significativamente modulati in seguito alla chemioterapia. Sulla base del profilo di espressione degli exo-miRs, i pazienti sono stratificati in due gruppi che potrebbero riflettere una diversa risposta alla chemioterapia. La maggior parte degli exo-miRs differenzialmente espressi è coinvolta nella regolazione dell'efficacia/resistenza ai farmaci e, in particolare, tre exo-miRs differenziano i pazienti che rispondono alla terapia da quelli che non rispondono. L'analisi in silico ha mostrato che questi exo-miRs interagiscono con chemioterapici impiegati nel protocollo d'induzione.

CONCLUSIONI: Abbiamo dimostrato che il plasma di pazienti AR-NB contiene esosomi rilasciati dalle cellule tumorali e che gli exo-miRs possono funzionare come biomarcatori della risposta alla chemioterapia d'induzione, indicando la sensibilità/resistenza a specifici farmaci. I risultati ottenuti aprono la strada all'utilizzo degli exo-miRs come biomarcatori della risposta alla terapia e al potenziale sviluppo di trattamenti mirati per il neuroblastoma.

CO013

CARATTERIZZAZIONE DEGLI ESOSOMI PLASMATICI COME NUOVI MARCATORI DI PROGNOSI NEL LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE PEDIATRICO

F. Lovisa^{1,2}, E. Gaffo^{2,3}, S. Bortoluzzi³, A. Garbin^{1,2}, P. Di-Battista^{1,2}, E. Carraro¹, P. Faruggia⁴, A. Sala⁵, M. Piglionne⁶, L. Vinti⁷, E.S.G. D'Amore⁸, G. Basso^{1,2}, M. Pillon¹, L. Mussolin^{1,2}

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova, ²Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, ³Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Padova, ⁴A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ⁵Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Gerardo, University of Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza, ⁶Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica,

Ospedale pediatrico Regina Margherita, Torino, ⁷Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma, ⁸Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo, Vicenza

INTRODUZIONE: Il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) rappresenta circa il 20% dei linfomi non-Hodgkin pediatrici. Gli attuali protocolli terapeutici consentono la guarigione in oltre il 70% dei casi, ma la prognosi dei pazienti resistenti/ricaduti è ancora sfavolevole. Nel campo della biopsia liquida, sempre maggiori evidenze suggeriscono l'importanza degli esosomi come biomarcatori tumorali e messaggeri inter-cellulari, attivamente coinvolti nel processo tumorigenico.

OBIETTIVI: Analizzare il ruolo degli esosomi plasmatici nella tumorigenesi e progressione di malattia nei pazienti pediatrici con ALCL.

PAZIENTI E METODI: Gli esosomi plasmatici sono stati isolati dal plasma alla diagnosi di 20 ALCL. L'RNA esosomiale è stato estratto e processato tramite RNA-seq su piattaforma Illumina. I dati sono stati analizzati utilizzando i software miR&more e DESeq2. In parallelo, le proteine esosomiali sono state analizzate mediante spettrometria di massa.

RISULTATI: Le analisi dei dati di RNA-seq hanno mostrato diversi profili di espressione di microRNA tra gli esosomi di individui sani, pazienti ricaduti e in remissione. Il miR-144-3p è stato trovato downregolato sia tra esosomi sani vs tumorali che tra esosomi di ricaduti vs in remissione, suggerendo un suo potenziale ruolo di oncosoppressore. Studi funzionali sono in corso per validare putativi oncomiRs. I profili proteomici ottenuti hanno identificato 19 proteine espresse specificamente negli esosomi tumorali, tra cui le integrine 1 e 6.

CONCLUSIONI: L'identificazione di biomarcatori esosomiali consentirà di ottenere importanti informazioni sulle caratteristiche molecolari del ALCL pediatrico, che potranno essere utilizzate per migliorare la diagnosi, il trattamento e la prognosi dei bambini affetti da questo linfoma.

CO014

CK2 (CSNK2A1), C-MYC ED ERG: NUOVI BIOMARKERS NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) PEDIATRICA?

P. Bonaccorso, N. Andriano, V. Iachelli, M. La-Rosa, E. Cannata, A. Di-Cataldo, G. Russo, L. Lo-Nigro

Laboratorio di Citogenetica-Citofluorimetria-Biologia Molecolare del Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico-OVE, Catania

INTRODUZIONE: La LLA è la prima causa di morte nei bambini con tumore. È necessario identificare markers prognostici e targets terapeutici più selettivi. Il ruolo di Ck2 con c-Myc ed ERG non è stato ancora caratterizzato nelle LLA pediatriche.

MATERIALI E METODI: Abbiamo analizzato 35 LLA B-lineage [19 alto rischio (HR) e 16 non-HR] e 26 LLA-T lineage [11 HR e 15 non-HR], diagnosticate nel nostro Centro. Le LLA-T sono state sottoposte a screening per

PTEN-Exon7, CALM-AF10, TP53, pS6, CDKN2A, IKZF1, TLX3 e CRLF2. Abbiamo valutato l'espressione di Ck2, c-Myc ed ERG mediante Sybr-Green e metodo comparativo del 2- Ct usando 20 donatori sani (HDs).

RISULTATI: Ck2 è risultato over-espesso in maniera statisticamente significativa vs gli HDs nelle LLA-T non-HR e HR [PTEN-Exon7 mutate (19%), IKZF1 (15%) e CDKN2A (61%) delete]. In particolare CK2 è risultato over-espesso in maniera statisticamente significativa nel sottogruppo LLA-T HR vs non-HR. L'espressione di c-Myc era più alta nelle LLA-T rispetto agli HDs, soprattutto nelle forme TLX3 riarrangiate (27%) associate ad over-espressione di CRLF2 (23%). Nelle LLA-B abbiamo rilevato un'elevata espressione di Ck2 rispetto agli HDs e una overespressione di c-Myc negli HR, in particolare nelle MLL-riarrangiate. L'over-espressione di ERG è correlata all'alto rischio (HR) nelle LLA-T mentre nelle LLA-B è associata a rischio non-alto.

CONCLUSIONI: Ck2 si conferma marker prognostico e valido target terapeutico. Nelle LLA-B l'elevata espressione di c-Myc è correlata ad una prognosi sfavorevole. L'espressione di ERG ha un impatto prognostico opposto nelle LLA-T rispetto alle LLA-B.

CO015

ELEVATA RICORRENZA DI GENI DI FUSIONE NEI PAZIENTI PH-LIKE CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA

G. Fazio, S. Bresolin, D. Silvestri, E. Vendramini, C. Palmi, S. Rigamonti, C. Saitta, M. Galbiati, F. Locatelli, M.G. Valsecchi, G. Basso, V. Conter, A. Biondi, G. Te-Kronnie, G. Cazzaniga

Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Monza, Laboratorio di Onco-Ematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova, Centro Operativo di Ricerca Statistica, Università Milano-Bicocca, Monza, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Monza

Il sottogruppo ad alto rischio di pazienti con Leucemia Linfoblastica Acuta pediatrica, denominato Philadelphia-like (Ph-like) presenta un profilo di espressione genica simile a pazienti con cromosoma Philadelphia pur non avendolo. Scopo dello studio è l'identificazione del profilo Ph-like nella coorte AIEOP, loro caratterizzazione molecolare e outcome. Dall'analisi di 400 casi con BCP-ALL (protocollo AIEOP-BFM ALL2000/R2006), sono stati identificati 142 casi definiti "B-others" poiché negativi per i comuni trascritti di fusione, non iperdiploidi e senza Sindrome di Down. Il profilo di espressione Ph-like è stato individuato in 43/142 casi, con prognosi negativa (EFS a 5 anni 54,8% vs 83,1% di B-others non Ph-like) e maggiore incidenza cumulativa di recidiva (33% vs 19%). Tramite MLPA, abbiamo rilevato in 11/142 B-others il profilo "Ikaros-plus" (7/11 Ph-like), in 15/142 il riarrangiamento di CRLF2 (11/15 Ph-like). Abbiamo ricercato geni di fusione tramite RNA-target-NGS (Trusight RNA Pan-Cancer, Illumina), nei Ph-like e

nei ricaduti B-others non Ph-like. Complessivamente, 21/43 casi Ph-like presentano un gene di fusione patogenetico: 11 tra i ricaduti (con fusioni di PAX5, P2RY8/CLRF2, TCF3/HLF), in aggiunta a 10 non ricaduti (fusioni di PAX5, EBF1/PDGFRB, MEF2D/BCL9). Tre casi Ph-like ricaduti ma negativi per i geni di fusione sono Ikaros-plus. Tra i pazienti ricaduti non Ph-like, solo uno presentava un gene di fusione (ZNF384/CREBBP). Quindi, nella coorte italiana pediatrica con BCP-ALL, abbiamo identificato il sottogruppo a prognosi sfavorevole Ph-like, caratterizzato da più lesioni genetiche ricorrenti, eventualmente targettabili con inibitori specifici o terapie alternative nel contesto del prossimo protocollo clinico.

CO016

STUDIO DEL RUOLO DEL LONG NON-CODING RNA BALR-2 NELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

V. Bisio, C. Tregnago, G. Borella, M. Benetton, K. Polato, C. Zanon, N. Santoro, P. Pierani, C. Micalizzi, M.C. Putti, M. Zecca, F. Locatelli, G. Basso, M. Pigazzi

Università degli Studi di Padova

I long non-coding RNA costituiscono una classe di RNA non-codificanti molto eterogenea e, pur essendo coinvolti nello sviluppo neoplastico, la loro funzione non è ben definita. Abbiamo indagato il ruolo del lncRNA BALR-

2 nella leucemia mieloide acuta (LMA). L'espressione di BALR-2 si è rivelata notevolmente elevata in 132 aspirati midollari di pazienti con LAM *de novo* alla diagnosi rispetto a campioni di midollo di donatori sani. I pazienti non mostrano caratteristiche cliniche peculiari, ma molti di coloro che non raggiungono la remissione completa dopo la terapia di induzione hanno la più elevata espressione di BALR-2 (4° Quartile=30% vs Q1+Q2+Q3=12%). L'analisi di espressione genica (HTA-Affymetrix) ha identificato 57 geni codificanti e 12 non codificanti differenzialmente espressi nei pazienti del Q4 (n=18) rispetto agli altri (Q1+2+3, n=40, FC[2], p<0.01), questi sono poi risultati significativamente coinvolti in processi prettamente legati all'attività mitocondriale (p<0.05). Dopo silenziamento genico di BALR-2 in linee LMA è stata confermata una diminuzione della massa (p<0.001), della depolarizzazione e della funzionalità mitocondriale in vitro. Infine, abbiamo indagato CDK6, che occupa la medesima posizione genomica di BALR-2, come putativo gene target di BALR-2, e verificata una correlazione positiva tra l'espressione dei due geni (p<0.05) nei pazienti. Inoltre, silenziando BALR-2, i livelli di espressione di CDK6 diminuiscono, così come il suo target diretto p-RB, con documentata ripresa nei blasti del processo di differenziamento. In conclusione, questo studio suggerisce che BALR-2 controlla il blocco del differenziamento mieloide attraverso CDK-6, e mantenendo un elevato profilo metabolico dei blasti, potrebbe favorire la resistenza alla terapia.



V WORKSHOP



AIEOP in LAB - Poster

P001

PANNELLO DI ANALISI PER PROFILO DI SICUREZZA DEI PRODOTTI MEDICINALI CAR T CELLS

M. Guercio¹, I. Boffa¹, D. Orlando¹, S. Russo², V. Alesi², S. Barresi³, M. Sinibaldi¹, S. Caruso¹, A. Camera¹, S. Di-Cecca¹, Z. Abbaszadeh¹, A. Novelli², M. Tartaglia³, C. Quintarelli^{1,4}, F. Locatelli^{1,5}, B. De-Angelis¹

¹Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genetica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ²Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ³A.R. Genetica e Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ⁴Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia, ⁵Dipartimento Di Scienze Pediatriche, Università di Pavia, Pavia, Italia

Le cellule T modificate con un recettore chimerico antigenico (CAR) sono una valida opzione terapeutica soprattutto nel trattamento di tumori ematologici della linea B, ed in misura minore, nel trattamento dei tumori solidi. I metodi più comunemente utilizzati per la modifica genica delle cellule T si basano sull'utilizzo di vettori gamma-retrovirali o lentivirali: questi approcci si sono dimostrati capaci di indurre un'espressione stabile del transgene, dopo integrazione in linfociti T che persistono a lungo dopo l'infusione. Tuttavia, le cellule CAR-T potrebbero presentare un rischio di espansione clonale,

dovuto a fenomeni di oncogenesi inserzionale. È, perciò, utile definire un profilo di sicurezza del prodotto CAR-T minimizzando i rischi tossicologici. A tal fine abbiamo caratterizzato le cellule CAR-T dimostrando che i prodotti ottenuti da donatori sani rimangono stabilmente policlonali dopo la trasduzione. In particolare, non abbiamo osservato modifiche significative della percentuale delle differenti famiglie di TCRVbeta tra le cellule CAR-T e le cellule non trasdotte (NT), sia mediante analisi FACS che con l'analisi di Next Generation Sequencing (NGS approccio Immunoseq). Inoltre, abbiamo dimostrato che le cellule CAR-T hanno un profilo genetico stabile, con assenza di riarrangiamenti cromosomici [mediante analisi di: 1.citogenetica convenzionale (G-banding); 2.CGH (Comparative Genomic Hybridization); 3. Integrità dei Telomeri]. Al fine di valutare la diversità del sito di integrazione retrovirale, abbiamo applicato analisi NGS, dimostrando l'assenza di siti di integrazione preferenziali. Le metodiche sopra descritte potrebbero essere considerate di elezione per la valutazione del profilo di sicurezza delle cellule CAR-T rilasciate per utilizzo clinico.

P002

TERAPIA ADOTTIVA A CELLULE T MODIFICATE CON VETTORI ESPRIMENTI RECETTORI CHIMERICI ANTIGENICI (CAR) CON UN PROFILO DI SICUREZZA DI SECONDO LIVELLO

I. Boffa¹, M. Guercio¹, D. Orlando¹, M. Sinibaldi¹,

V. Bertaina¹, L. Vinti¹, A. Pitisci¹, S. Caruso¹,
A. Camera¹, S. Di-Cecca¹, Z. Abbaszadeh¹,
F. Del-Bufalo¹, B. De-Angelis¹, F. Locatelli^{1,2},
C. Quintarelli^{1,3}

¹Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genetica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia, ²Dipartimento Di Scienze Pediatriche, Università di Pavia, Pavia, Italia, ³Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Approcci con cellule CAR-T per il trattamento di leucemie linfoblastiche acute, recidivanti/refrattarie, hanno mostrato risultati clinici sorprendenti. Tuttavia, lo studio Eliana (Novartis), basato sull'utilizzo di un vettore lentivirale, ha rivelato un sostanziale rischio di recidiva con blasti CD19-, e, più di recente, recidive associate a cloni leucemici CD19-/CAR+. Per verificare se lo stesso fenomeno si osservasse anche con la piattaforma retrovirale adottata in OPBG, cellule del sangue periferico di pazienti alla diagnosi/recidiva con >40% di blasti (caratterizzati fenotipicamente per i marcatori CD45,CD34, CD19,CD22 e CD10), sono state trasdotte con un CAR.CD19 di seconda generazione in frame con il gene suicida Caspasi9 inducibile (iC9). Al giorno +10 dalla trasduzione, le cellule dei pazienti hanno mostrato un fenotipo totalmente sovrapponibile a quello ottenuto nelle produzioni CAR T da donatori sani, con perdita completa dei marcatori identificativi dei cloni leucemici sia valutati mediante citofluorimetria che attraverso analisi molecolare (sensibilità10-5). È in corso uno studio murino in vivo, atto a dimostrare l'assenza di cloni leucemici che potenzialmente potrebbero espandersi in un più lungo arco temporale. Abbiamo anche dimostrato che le linee cellulari leucemiche CD19+ trasdotte con il vettore retrovirale iC9/CAR.CD19 possono essere efficientemente eliminate in seguito ad attivazione del gene suicida incluso nel nostro sistema. In questo studio, abbiamo dimostrato che l'uso di una piattaforma CAR retrovirale non è associato alla genesi di blasti CAR+, e che l'aggiunta del gene suicida consente l'eliminazione di cellule leucemiche qualora si assistesse nel paziente ad un evento raro di insorgenza di recidive CD19-/CAR+.

P003

I LINFOCITI T SONO CELLULE EFFETTRICI CON CAPACITÀ CITOTOSSICA E RIDOTTA ALLO-REATTIVITÀ, UTILI PER STRATEGIE IMMUNOTERAPEUTICHE ANTI-TUMORALI

R. Cristantielli¹, V.A. Polito¹, G. Weber¹, F. Del-Bufalo¹,
T. Belardinelli¹, L. Antonucci¹, C.M. Arnone¹,
M. Guercio¹, B. De-Angelis¹, C. Quintarelli¹,
I. Airoldi³, P. Merli¹, I. Caruana¹, F. Locatelli^{1,2}

¹IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Ematologia e Oncologia e Terapia Cellulare e Genetica, Roma, ²Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Pediatria, Pavia, ³Istituto Giannina Gaslini, Laboratorio di Oncologia, Genova

I linfociti-T (T-) sono cellule del sistema immunitario

con proprietà a cavallo fra la componente innata e quella adattativa. La loro nota attività citotossica, in combinazione con la capacità di riconoscere ligandi indipendentemente dalla restrizione HLA, e la loro bassissima allo-reattività, li rende una fonte cellulare estremamente interessante per studi clinici, in particolare nella prospettiva di generare una banca di cellule T linfocitarie third-party. Sfortunatamente, essendo le cellule T- una piccolissima popolazione linfocitaria, esse richiedono un processo di espansione per un'applicazione clinica. In questo studio, per attivare ed espandere le T-, abbiamo generato delle cellule presentanti l'antigene artificiali (aAPC) codificanti diverse molecole di costimolazione e l'antigene pp65 di citomegalovirus. Per implementare la sicurezza dell'approccio, le aAPC sono stati ulteriormente modificati con il gene suicida Caspasi-9 inducibile, al fine di assicurare nel prodotto finale la loro completa eliminazione. La presenza di molecole di costimolazione e dell'antigene pp65 sull'aAPC si è dimostrata essenziale per ottenere una popolazione policlonale e garantire l'espansione delle T- (240±109 vs 13±4 aAPC vs aAPC senza costimolatori al giorno +21, p<0.021) con un'elevata espressione di marcatori di attivazione e di memoria (CCR7, CD56, NKG2A/D). L'attività antitumorale *in vitro* è stata dimostrata contro diverse linee tumorali e blasti leucemici (p<0,05, rispetto aAPC senza costimolatori), senza aumento dell'allo-reattività. Infine, dati preliminari *in vivo* in un modello murino di leucemia, mostrano un effetto antitumorale superiore rispetto ai topi trattati con cellule T-. Nell'insieme, questi dati aprono scenari di grande interesse per l'impiego in immunoterapia delle T-.

P004

CARATTERIZZAZIONE DELLE ALTERAZIONI BIOLOGICHE E FUNZIONALI DELLE CELLULE MESENCHIMALI STROMALI ISOLATE DAL MIDOLLO OSSEO DI PAZIENTI TALASSEMICI

S. Crippa, V. Rossella, S. Ravis, L. Silvestri, A. Aprile,
S. Scaramuzza, S. Markt, F. Ciceri, A. Aiuti,
G. Ferrari, M.E. Bernardo

San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy
TIGET, San Raffaele Scientific Institute

Le cellule staminali ematopoietiche (HSCs) risiedono principalmente nella nicchia ematopoietica del midollo osseo, che si compone di diversi tipi cellulari, tra cui le cellule mesenchimali stromali (MSCs). La beta-talassemia (BT) è una malattia genetica caratterizzata dall'assenza o ridotta sintesi di beta globina. Il trapianto di HSCs allogeneiche o geneticamente corrette *in vitro* rappresentano le uniche opzioni di cura per la BT. Tuttavia, le informazioni circa la nicchia stromale BT sono scarse. Perciò, abbiamo isolato e caratterizzato le MSCs di pazienti BT e donatori sani. Le BT-MSCs hanno una ridotta capacità clonogenica, proliferano più lentamente e differenziano meno efficacemente in adipociti ed osteoblasti. Le BT-MSCs esprimono i marcatori mesenchimali classici mentre è ridotta l'espressione di CD146 e CD271, evidenziando un impoverimento della popula-

zione primitiva. Abbiamo dimostrato che la nicchia ematopoietica BT è caratterizzata da un sovraccarico di ferro e che le MSCs sono in grado di assorbito. Il sovraccarico di ferro correla con un aumento dei livelli di ROS e una diminuzione delle MSCs più primitive. L'aumento dei ROS è associata ad una alterata risposta anti-ossidante. Inoltre, una diminuita espressione dei geni coinvolti nel crosstalk MSCs-HSCs è responsabile della ridotta capacità delle BT-MSCs di sostenere le HSCs. Abbiamo evidenziato che l'alterata espressione genica nelle BT-MSCs è associata ad un rimodellamento epigenetico ferro-dipendente. È attualmente oggetto di studio definire se la capacità delle MSCs di assorbire ferro rappresenta un meccanismo di protezione per la nicchia midollare e se la compromissione della nicchia nei BT possa influenzare l'attecchimento delle HSCs.

P005

LO STUDIO FUNZIONALE DEL LOCUS 2Q35 ASSOCIATO AL NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO RIVELA VARIANTI DI RISCHIO FUNZIONALI E LA ISOFORMA LUNGA DI BARD1 COME ONCOSOPPRESSORE

F. Cimmino, M. Avitabile, S.J. Diskin, Z. Vaksman, P. Pignataro, D. Formicola, A. Cardinale, A. Testori, J. Koster, C. de-Torres, M. Devoto, J.M. Maris, A. Iolascon, M. Capasso

Ceinge Biotecnologie Avanzate, Università di Napoli Federico II

Un precedente studio di associazione genome-wide (GWAS) ha identificato varianti genetiche in BARD1 (BRCA1 Associated RING Domain 1) associate al neuroblastoma ad alto rischio (HR), ma i meccanismi alla base di questa associazione non sono ancora conosciuti. Abbiamo eseguito un'analisi di fine-mapping del locus BARD1 (2q35) utilizzando dati GWAS da 556 pazienti con HR-neuroblastoma e 2.575 controlli di discendenza europea-americana ed identificato due loci indipendentemente associati al neuroblastoma. L'analisi bioinformatica di predizione di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) con caratteristiche patogenetiche ha identificato due varianti casuali che contribuiscono in modo indipendente al rischio di HR-neuroblastoma. Entrambi gli SNPs risultavano associati anche in diverse popolazioni con origine etnica diversa, comprendenti 445 casi e 3.170 controlli (rs17489363: $P=1.07 \times 10^{-31}$, OR: 1.79, e rs1048108: $P=7.27 \times 10^{-14}$, OR: 0.65). In particolare, l'allele di rischio T di rs17489363 nella regione del promotore dell'isoforma lunga di BARD1 (FL-BARD1) altera il sito di legame con il fattore di trascrizione HSF1 e correla con una bassa espressione di FL-BARD1. La ridotta espressione FL-BARD1 è associata a forme avanzate di neuroblastoma. Il silenziamento di FL-BARD1 in cellule di neuroblastoma ne aumenta la capacità di proliferazione e di invasione. Inoltre, a seguito di un trattamento con radiazioni ionizzanti le cellule silenziate per FL-BARD1 accumulano danno al DNA, saltano il punto di controllo G1/S e proseguono il ciclo cellulare. In conclusione, abbiamo identificato due SNP in BARD1 potenzialmente

causativi associati alla predisposizione al neuroblastoma ad alto rischio, e abbiamo dimostrato che FL-BARD1 funziona da oncosoppressore.

P006

FGFR1 N546K IS ONCOGENIC DRIVER MUTATION IN NEUROBLASTOMA

F. Cimmino, M. Avitabile, A. Iolascon, M. Capasso
Ceinge Biotecnologie Avanzate, Università di Napoli Federico II

In un recente studio di next-generation-sequencing abbiamo individuato la mutazione N546K di FGFR1 in un paziente di neuroblastoma (NB) alla diagnosi. Recenti evidenze scientifiche riportano la ricorrenza di cloni FGFR1 N546K nel NB alla recidiva e la presenza di N546K in FGFR1 in altri tumori: glioma, medulloblastoma, angiosarcoma e feocromocitoma (ID: COSM19176). Studiare il ruolo di FGFR1 N546K potrebbe offrire un'opportunità per migliorare la stratificazione e la sopravvivenza dei pazienti con NB. Abbiamo analizzato l'espressione genica di FGFR1 in diversi datasets di NB (689 (GEO ID: GSE45547) e 102 (GEO ID: GSE3446) campioni) e verificato che l'alta espressione di FGFR1 è associata a ridotta sopravvivenza ($P=0.04$) ed alla recidiva ($P=3.1 \times 10^{-5}$). In due linee cellulari di NB (SKNBE2 e SHSY5Y) il silenziamento dell'espressione di FGFR1 ha comportato una ridotta vitalità e capacità di invasione rispetto alle cellule non silenziate. Abbiamo osservato che cloni stabili esprimenti la proteina FGFR1 wild-type (wt) e FGFR1 N546K hanno una incrementata proliferazione cellulare e che i cloni FGFR1 N546K incrementano l'invasione cellulare molto più dei cloni FGFR1 wt. Nei cloni FGFR1 N546K ma non nei cloni FGFR1 wt abbiamo osservato l'attivazione della via di segnalazione di Akt in seguito al trattamento con un farmaco inibitore del segnale di attivazione di FGFR1. Questi dati mostrano che FGFR1 può rappresentare un nuovo bersaglio per approcci terapeutici nel NB e che mutazioni attivanti in FGFR1 devono essere bersagliate in maniera personalizzata per evitare l'instaurarsi di meccanismi di resistenza.

P007

VALUTAZIONE DELLA LUNGHEZZA DEL TELOMERO IN PAZIENTI CON CITOPENIA: IMPLICAZIONI MOLECOLARI E CLINICHE. ANALISI DELLA CASISTICA DI UN SINGOLO CENTRO

F. Pierri¹, M. Calvillo¹, S. Zanardi¹, C. Micalizzi¹, M. Miano¹, F. Fioredda¹, E. Palmisani¹, A. Pezzulla¹, E. Ricci¹, T. Lanza¹, L. Arcuri¹, F. Beier², L. Vankann², T. Brummendorf², C. Dufour¹

¹UOC Ematologia IRCSS, Istituto G. Gaslini, ²Laboratorio di Ematologia, Università di Aquisgrana

Mutazioni di geni codificanti proteine che regolano la lunghezza del telomero (TL) hanno un ruolo patogenetico in diverse condizioni: discheratosi congenita (DC), anemia aplastica, fibrosi polmonare e cirrosi epatica. Nel nostro studio, in collaborazione con il Laboratorio di Ematologia dell'Università di Aquisgrana, abbiamo valu-

tato la TL, tramite la metodica flow FISH, nei linfociti e nei granulociti di pazienti con citopenia. Lo scopo era quello di determinare la sensibilità e specificità diagnostica della TL per DC, la correlazione fra TL e caratteristiche fenotipiche e ematologiche dei pazienti studiati. Sono stati inclusi da aprile 2015 a febbraio 2018 28 pazienti, M/F 1.54, età mediana 11 anni (1-51 anni), suddivisi in 3 gruppi in base alla TL: Gruppo 1: nessuna anomalia della TL in nessuna delle due popolazioni cellulari, Gruppo 2: TL fra primo e quinto percentile in almeno una delle popolazioni cellulari, Gruppo 3: TL inferiore al primo percentile in almeno una delle popolazioni cellulari. I pazienti con TL inferiore al quinto percentile avevano in una maggiore percentuale dei casi fenotipo DC rispetto ai pazienti con TL normale ($p=0.0013$). Le combinazioni anomalie fenotipiche + citopenia, citopenia + fenotipo DC hanno rispettivamente una concordanza buona e buona/eccellente con l'accorciamento del telomero e possono essere quindi, insieme al fenotipo DC, considerate come parametro per indirizzare l'esecuzione dell'esame. I 3 pazienti affetti da DC appartengono tutti al gruppo 3, per cui la TL inferiore al primo percentile si conferma parametro sensibile e specifico per la diagnosi di DC.

Tabella 1. Caratteristiche fenotipiche ed ematologiche dei pazienti studiati. (INSUFF MID Insufficienza Midollare; DC fenotipo suggestivo di discheratosi congenita).

Gruppo	N° pazienti (totale)	Fenotipo anomalo (totale 17 pazienti)			Grado Citopenia			INSUFF MID (totale 14 pazienti)	Anomale cariotipo midollare
		Lieve	Moderato	Grave	Lieve	Moderata	Severa		
1	19	5	4	2	3	2	14	12 (10 con citopenia severa)	2
2	3	1 (DC)	2 (1DC)	0	1	1	1	0	0
3	6	1 (DC)	1 (DC)	1 (DC)	1	1	4	2 (entrambi con citopenia severa)	0

P008

Ritirato

P009

CARATTERIZZAZIONE DELL'ESPRESSIONE DI BRCA1 E BRCA2 E DELLO STATUS MUTAZIONALE DI NBS1, FANCD2, PALB2 (PATHWAY ANEMIA DI FANCONI) IN SOTTOGRUPPI BIOLOGICI DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA B-LINEAGE

N. Andriano, P. Bonaccorso, V. Iachelli, M. La-Rosa, E. Cannata, A. Di-Cataldo, G. Russo, L. Lo-Nigro

Laboratorio di Citogenetica-Citofluorimetria-Biologia Molecolare del Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico OVE, Catania

INTRODUZIONE: Il meccanismo del DNA-repair potrebbe essere coinvolto nell'insorgenza della LLA pediatrica.

MATERIALI E METODI: Abbiamo studiato con Real-time-PCR (BRCA1, BRCA2), sequenziamento diretto

(NBS1) e MLPA (FANCD2, PALB2) 15 casi di LLA t(12;21), 8 t(9;22), 10 t(1;19), 15 "B-others" e 4 MLL-riarrangiato, alla diagnosi e remissione.

RISULTATI: Abbiamo riscontrato alla diagnosi un'over-espressione statisticamente significativa di BRCA1 e BRCA2: in 5 ($p<0.0001$) e 8 ($p<0.0482$) casi t(12;21); in 5 ($p<0.0084$) e in 5 ($p<0.0009$) casi t(9;22); in 7 ($p<0.00293$) e 5 ($p<0.0705$) casi t(1;19); in 9 ($p<0.0031$) e 7 ($p<0.0001$) casi "B-others" e in 2 casi MLL-riarrangiati. In remissione, abbiamo riscontrato un'over-espressione di BRCA1 e BRCA2: in 7 casi t(12;21), in 4 t(9;22), in 5 t(1;19), in 5 e 6 "B-others", in 2 MLL-riarrangiato. NBS1 ha mostrato una mutazione missenso (G>C;Glu185Gln;rs1805794) alla diagnosi e in remissione in: 7 t(12;21), 2 t(9;22), 4 t(1;19) (un caso con delezione esone-1), 4 B "others" e 2 MLL-riarrangiato. FANCD2 era deleta in 3 t(9;22) con una delezione in remissione differente rispetto alla diagnosi (2 vs 32-35); 3 t(1;19) hanno mostrato una duplicazione (esone-1) e un paziente una delezione (35). La duplicazione di FANCD2 è stata riscontrata in 4 "B-others" (uno con delezione esoni 9-30). PALB2 mostrava una delezione in 2 t(9;22), un t(1;19), un "B-others" e un MLL-riarrangiato; una duplicazione in tre t(1;19) e in tre "B-others". FANCD2 e PALB2 sono risultati wild-type in remissione. **CONCLUSIONI:** I nostri risultati confermano il coinvolgimento dei geni del DNA-repair nella LLA pediatrica e nella predisposizione alla sua insorgenza.

P010

RUOLO DEL MICROAMBIENTE MIDOLLARE IN PAZIENTI AFFETTI DA AMILOIDOSI DA CATENE LEGGERE: ESPANSIONE E CARATTERIZZAZIONE DI CELLULE STROMALI MESENCHIMALI DA MIDOLLO OSSEO

A. Maltese, M. Mantelli, S. Croce, E. Lenta, M. Amato, L. Calìogna, M.A. Avanzini, G. Acquafredda, M. Massa, M. Nuvolone, M. Bozzola, P. Cascino, P. Milani, M. Zecca, G. Palladini, G. Merlini

Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo

L'amiloidosi da catene leggere (AL) è una patologia causata dalla proliferazione incontrollata di un clone di plasmacellule nel midollo osseo (MO) che secerne catene leggere. Queste catene si depositano sotto forma di fibrille, compromettendo la funzionalità di numerosi organi e tessuti. Obiettivo del presente studio consiste nella caratterizzazione di Cellule Stromali Mesenchimali (MSC) derivanti da MO di pazienti affetti da amiloidosi AL, al fine di evidenziarne eventuali alterazioni morfologiche e funzionali che potrebbero essere coinvolte nella patogenesi della malattia. Le MSC sono state espanse *in vitro* dal MO di 15 pazienti e di 3 soggetti sani (HD-MSC) secondo procedure standard. In 8 campioni le MSC sono state espanse sia prima (AL-MSC) che dopo immunodeplezione delle plasmacellule CD138+ (AL-CD138neg-MSC). Le AL-MSC e AL-CD138neg-MSC sono state caratterizzate per morfologia, fenotipo, capacità clonogenica (CFU-F/106 MNC al passaggio P0), proliferativa (cPD) e differenziativa, risultando simili

alle HD-MSC. Le AL-MSC hanno invece mostrato una capacità clonogenica significativamente più elevata rispetto alle AL-CD138neg-MSC (media±DS: 9±2.95 vs 5.3±3.96, rispettivamente, p=0.039). Le MSC sono state espanse fino alla senescenza (n.cellule staccate ≤ n.cellule piastrate): AL-MSC e AL-CD138neg-MSC raggiungono lo stato di senescenza a passaggi (P) significativamente più precoci (p=0.049) rispetto HD-MSC (media±DS: 3±1, 3.7±2.89 vs 10.7±5.5, rispettivamente). I nostri risultati, per quanto preliminari, indicano l'esistenza di alcune differenze tra le AL-MSC e le HD-MSC. Sono tuttavia necessari ulteriori studi e un numero maggiore di pazienti al fine di poter stabilire se tali discrepanze siano coinvolte nella patogenesi della malattia o siano causate dalla malattia stessa.

P011

STUDIO MOLECOLARE MONOCENTRICO DI DREPANOCITOSI E VARIANTI FALCEMICHE: VALUTAZIONE LOCI POLIMORFI IN 4 GENI REGOLATORI

F. Arcioni¹, Y. Barbanera², G. Zarola², G. Gurdo¹, C. Cerri¹, I. Capolsini¹, L. Berchicci³, M. Caniglia¹, C. Mecucci², P. Gorello²

¹Struttura complessa di Oncoematologia Pediatrica con Trapianto di Midollo, Azienda Ospedaliera di Perugia, ²Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia, Laboratorio Genetica Molecolare, Università degli Studi di Perugia, ³Servizio Immuno trasfusionale area Nord, ASL1 Umbria

Dal 1988 al 2017 nel nostro centro sono stati diagnosticati 26 pazienti (1 mese-18 anni, M/F: 18/8, età mediana: 4 anni; 20 africani, 5 europei e 1 sudamericano): 5 microdrepanocitosi (M/F: 3/2; 4 europei e 1 africano), 16 drepanocitosi (M/F: 13/3; 14 africani, 1 europeo e 1 sudamericano) e 5 HbS/HbC (M/F:2/3; 5 africani). Lo scopo del lavoro è quello di caratterizzare molecolarmente tutti i pazienti per effettuare una stretta correlazione genotipo/fenotipo. Nei pazienti con microdrepanocitosi sono stati evidenziati 3 genotipi: HbS/cd39 (C>T), 3 pts; HbS /-29 (A>G), 1 pt; HbS /IVS-I-110 (G>A), 1 pt. Lo studio di tutti i pazienti per i geni alfa-globinici ha mostrato: triplo alfa in 1/5 microdrepanocitosi (Hb S/ cd 39(C>T)), -3.7 in eterozigosi in 4/16 drepanocitosi e in 1/5 pazienti HbS/HbC. 25/26 pazienti sono stati analizzati per 5 loci polimorfi: HBG2:g.-158 C>T; BCL11A: rs1427407 G>T e rs10189857 A>G; HBS1L-MYB: rs28384513 A>C e rs9399137 T>C coinvolti nell'espressione della emoglobina fetale; 24/25 pazienti presentavano almeno un polimorfismo e 1/25 (HbS/HbS) è risultato negativo. BCL11A: rs10189857 A>G è il più polimorfo alterato in 14/25 pts (5 microdrepanocitosi, 5 drepanocitosi e 4 eterozigoti composti). HBS1L-MYB: rs9399137 T>C alterato in un paziente (HbS/cd39 (C>T)) risulta essere il meno polimorfo. Lo studio di C/EBPE: rs45496295 C>T, che agisce riducendo la sua azione apoptotica e conseguentemente l'emolisi, è risultato negativo in 25/26 analizzati. Un incrocio dettagliato tra i dati clinici e molecolari potrebbe permettere di avere una prima indicazione circa l'effettiva rilevanza del dato emerso.

P012

CARATTERIZZAZIONE CITOGENETICA E MOLECOLARE DELLA DELEZIONE DI CDKN2A NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DEL BAMBINO

M. La-Rosa, V. Iachelli, N. Andriano, P. Bonaccorso, E. Cannata, P. Samperi, A. Di-Cataldo, G. Russo, L. Lo-Nigro

Laboratorio di Citogenetica-Citofluorimetria-Biologia Molecolare del Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico OVE, Catania

INTRODUZIONE: CDKN2A codifica per un potente regolatore del ciclo cellulare, p16INK4A, che agisce attraverso il pathway del retinoblastoma Rb. L'inattivazione di CDKN2A rappresenta uno dei meccanismi genetici più comuni nella leucememogenesi. **MAYERIALI E METODI:** Abbiamo studiato in 31 bambini con LLA (15 T- e 16 B-lineage), diagnosticati e trattati presso il nostro Centro, l'incidenza e il valore prognostico della delezione di CDKN2A, confrontando FISH e MLPA.

RISULTATI: La FISH ha evidenziato la delezione di CDKN2A rispettivamente nel 67% dei pazienti con LLA-T (90% in omozigosi) e nel 44% con LLA-B (57% in omozigosi). L'analisi MLPA ha confermato questi dati e identificato altre alterazioni. La co-delezione del gene CDKN2B si è verificata nel 90% dei pazienti con LLA-T e nel 71% con LLA-B, mentre la delezione dell'intera banda 9p21.3, che interessa l'oncosoppressore MiR31, è stata riscontrata nel 60% e nel 57% dei pazienti. Nei pazienti con delezione di CDKN2A/B, IKZF1 era deletato nel 57% dei casi di LLA-B. Il significato prognostico è limitato alla delezione in omozigosi, associata a iperleucocitosi alla diagnosi, alla scarsa risposta allo steroide (PPR) e all'alto rischio (HR), insieme alla delezione di IKZF1 e MiR31.

CONCLUSIONI: FISH e MLPA identificano in maniera specifica e sensibile le alterazioni del gene CDKN2A. I nostri dati confermano: la correlazione tra delezione in omozigosi e cattiva prognosi nella LLA-T; il valore prognostico negativo in associazione alle alterazioni di IKZF1 nella LLA-B (Stanulla M *et al.* JCO 2018).

P013

ANALISI DI CHIMERISMO POST TRAPIANTO IN ASSENZA DI SEGNI EVIDENTI DI ENGRAFTMENT EMATOLOGICO MEDIANTE METODO STR

A. Beghin¹, M. Comini¹, M. Zucchi¹, R. Baffelli¹, P. Clerici¹, F. Boldà¹, E. Soncini², G. Carracchia², F. Porta², A. Lanfranchi¹

¹Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST-Spedali Civili di Brescia, ²U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST-Spedali Civili di Brescia

Dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche, la valutazione ed il monitoraggio del chimerismo risulta

strumento fondamentale per determinare precocemente segni di engraftment o di fallimento trapiantologico, permettendo un intervento repentino del clinico. La metodica ad oggi più utilizzata per la valutazione dell'engraftment post trapianto, utilizza l'amplificazione di regioni del genoma umano costituite da porzioni di DNA ripetute in tandem (STR), che discriminano il profilo genetico del ricevente dal donatore. Una buona standardizzazione della metodica da parte del nostro laboratorio, ha permesso l'analisi anche in pazienti in cui non vi fossero segni evidenti di engraftment ematologico. Sono stati analizzati 12 pazienti pediatrici in presenza di una bassa conta cellulare (range WBC: $0,04-0,83 \times 10^3$) e in assenza di un'evidente ricostituzione ematologica. (Tabella 1). I dati hanno mostrato la presenza di un chimerismo completo (100% donatore) in 5 pazienti, 3 pazienti hanno evidenziato chimerismo misto sui linfociti totali (PBL) (range 82-89,4%) e 100% sui polimorfonucleati (PMN), 3 un chimerismo misto sui PBL (range 70,8-78,1%) e sui PMN (range 81,4-98,9%) e un paziente chimerismo autologo. Questo ha permesso di avere o una rapida valutazione del successo trapiantologico o la necessità di una strategia terapeutica alternativa. È risultato particolarmente evidente nel paziente 2 che con un valore di WBC di $0,04 \times 10^3$ ha evidenziato un chimerismo autologo con avvio immediato ad una seconda procedura trapiantologica. Per tutti i pazienti analizzati con un numero di cellule molto basso, l'utilizzo degli STR ha rappresentato uno strumento importante per la valutazione dell'outcome post-trapianto.

Tabella 1.

PAZIENTE N°	PATOLOGIA	PRIMA VALUTAZIONE			
		WBC x $10^3/\mu\text{L}$	NEUTROFILI x $10^3/\mu\text{L}$	% DONATORE	
				PBL	PMN/CD15
1	MDS	0,83	0,7	100	100
2	LLA	0,04	0,0	0	0
3	WAS	0,13	0,02	100	100
4	LLA	0,66	0,38	100	100
5	LAD	0,11	0,04	70,8	95,3
6	BETA TALASSEMIA	0,04	0,01	100	100
7	CID	0,12	0,02	78,1	81,4
8	TALASSEMIA MAJOR	0,22	0,04	82	100
9	SINDROME da IgG ₁	0,52	0,15	100	100
10	ANEMIA APLASTICA	0,23	0,05	89,4	100
11	LLA	0,83	0,18	73,8	98,9
12	SCID	0,05	0,02	82,1	100

P014

DUE CASI DI TUMORE STROMALE GASTROINTESTINALE IN SINDROME DI CARNEY-STRATAKIS

M. Rinelli¹, E. Agolini¹, R. De-Vito², I. Russo³, I. Alessi³, A. Mastronuzzi³, A. Di-Giannatale³, A. Novelli¹, G.M. Milano³

¹Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ³Dipartimento di Oncoematologia e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La sindrome di Carney-Stratakis (SCC) è una condizione genetica rara, ad ereditarietà autosomica dominante e penetranza incompleta; ad oggi, è stata descritta in 20

famiglie non correlate. I geni coinvolti fanno parte del complesso della Succinato Deidrogenasi (SDH): SDHA, SDHB, SDHC e SDHD. La SCC predispone allo sviluppo di paragangliomi e Tumori Stromali Gastrointestinali (GIST). Come noto, le alterazioni genetiche causa dei GIST sono, nell'85-90%, a carico di KIT e PDGFRA e nel 10-15% a mutazioni con loss-of-function di SDH. I GIST in SCC sono spesso multifocali e a decorso indolente. Qui riportiamo due casi di GIST gastrico (un maschio ed una femmina di 14 anni) wild type per KIT e PDGFRA, con malattia multifocale e lesioni epatiche, studiati attraverso approcci di Next Generation Sequencing. L'analisi su DNA tumorale ha evidenziato la presenza, in condizione di omozigosi, di due mutazioni nei geni SDHB ed SDHC: una variante con interessamento di un sito di splicing a segregazione materna (riportata nei database internazionali di riferimento come verosimilmente patogenetica) ed una delezione frame-shift *de novo* di 1-bp, rispettivamente. Quest'ultima non è stata mai descritta prima in letteratura scientifica. Le stesse mutazioni sono state confermate in eterozigosi su DNA costituzionale, estratto da sangue periferico. Questi due nuovi casi di GIST gastrico in SCC contribuiscono ad espandere le conoscenze sui meccanismi molecolari predisponenti allo sviluppo della malattia.

P015

POTENZIALE RUOLO DELL'ASSE CCL2-MACROFAGI NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A CELLULE B

B. Russo, F. Portale, G. Cricri, T. Gulic, A. Fallati, G. Bedini, A. Mantovani, C. Gralanda, B. Bottazzi, A. Biondi, P. Allavena, E. Dander, G. D'Amico

Fondazione Tettamanti, Università Milano Bicocca, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico IRCCS - Humanitas Clinical and Research Center

Le cellule leucemiche modificano le capacità secretive dello stroma midollare, alterando la produzione di diverse citochine, come il CCL2, che è un potente fattore chemotattico per i macrofagi associati al tumore. La produzione di tale chemochina, nei tumori solidi, è anche regolata dall'oncosoppressore estrinseco PTX3. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di analizzare il ruolo dell'asse CCL2-macrofagi nella nicchia midollare di pazienti pediatrici con BCP-ALL ed il ruolo di PTX3 nella sua regolazione. In particolare, abbiamo evidenziato elevati livelli di CCL2 nel plasma midollare dei pazienti (media CCL2=182.4 pg/mL; range=17.49-542.1 pg/mL, n=81 p<0.01). Inoltre, abbiamo dimostrato che i blasti leucemici *in vitro* incrementano significativamente la produzione di CCL2 da parte delle cellule stromali mesenchimali. Infine, mediante immunocistochemica, abbiamo rilevato un'incrementata presenza della popolazione macrofagica CD68+ nei pazienti BCP-ALL all'esordio di malattia, rispetto ai controlli. Abbiamo ulteriormente caratterizzato tale popolazione utilizzando i marcatori CD163 e CD206 (fenotipo M2) e CXCL10 e CCL5 (fenotipo M1) ed abbiamo dimostrato una notevole prevalenza di macrofagi M2, rispetto ai macrofagi M1.

Infine, abbiamo riscontrato livelli ridotti di PTX3 nel plasma midollare dei pazienti, inversamente correlati alla percentuale di blasti determinati alla diagnosi di malattia. Al contrario abbiamo determinato che i livelli di C5a risultano significativamente aumentati (media C5a=16152pg/mL; range=942-52225pg/mL, n=74 p<0.001), dimostrando un'incrementata attivazione dell'inflammazone complemento-dipendente. In conclusione, abbiamo dimostrato che nella BCP-ALL, così come nei tumori solidi, l'asse CCL2-macrocfa gi risulta alterato. Inoltre, PTX3 risulta diminuito, aprendo la strada a nuove interpretazioni sull'evoluzione della BCP-ALL.

P016

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA PRECOCE AGLI STEROIDI MEDIANTE CITOMETRIA A FLUSSO: IMPATTO PROGNOSTICO NELLO STUDIO AIEOP-BFM 2000

G. Gaipa, O. Maglia, D. Silvestri, S. Sala, N. Marino, M.G. Valsecchi, A. Biondi, V. Conter

Centro Ricerca M. Tettamanti, Clinica Pediatrica Università Milano, Bicocca

La risposta iniziale *in vivo* alla terapia con corticosteroidi è un parametro prognostico (Riehm H et al, Klin. Padiat. 1986). La risposta al Prednisone è valutata con un esame morfologico del sangue periferico, tuttavia tale approccio presenta diverse limitazioni. Abbiamo studiato 543 pazienti arruolati nello studio AIEOP-BFM ALL 2000 (Monza e Padova). Il sangue periferico raccolto al giorno + 8 è stato analizzato mediante citometria a flusso (Dworzak MN et al., Cytometry part B 2008). Cinquecentosette pazienti (93,4%) avevano <1000 blasti /mmc, 36 (6,6%) avevano ≥1000blasti/mmc. La Sopravvivenza libera da eventi valutata a 5 anni (5y EFS) è stata rispettivamente dell'84,8% e del 76,4% (p=0,01). Abbiamo raggruppato i pazienti in tre livelli di blasti/mmc: I) 0<100 (n 416), II) ≥100 <1000 (n 91) e III) ≥1000 (n 36). La 5y EFS è stata 86,8%, 75,6% e 76,4%, rispettivamente (p=0,001 I vs II). La incidenza cumulativa di recidiva (CIR di 5 anni) è stata rispettivamente 11,4%, 21,1% e 17,9% (p=0,003 I vs II. Dopo esclusione dalla analisi dei pazienti ad alto rischio, il gruppo con ≥100 <1000 blasti/mmc (n71) ha confermato avere un outcome significativamente peggiore rispetto ai pazienti con <100 blasti/mmc. Abbiamo identificato un gruppo di pazienti con ≥100 <1000 blasti/mmc al giorno 8, che potrebbero beneficiare di un trattamento più intensivo. La citometria potrebbe essere considerata come un metodo alternativo per la valutazione della risposta *in vivo* alla terapia con corticosteroidi.

P017

LA PRESENZA DELLA MUTAZIONE E DELLA DELEZIONE DEL GENE PTEN SI ASSOCIA AD UN INCREMENTATO RISCHIO DI RICADUTA NEI PAZIENTI PEDIATRICI DEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM CON LEUCEMIA LINFOBLSTICA ACUTA A CELLULE T

M. Paganin¹, M.F. Grillo^{*2}, D. Silvestri³, G. Scapinello²,

B. Buldini², G. Cazzaniga³, A. Biondi³, M.G. Valsecchi³, V. Conter³, G. Te-Kronnie^{*2}, G. Basso², *autori che hanno contribuito equamente al lavoro

¹Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Padova, ²Università di Padova, ³Università di Milano

Nelle cellule leucemiche T il gene PTEN risulta alterato da mutazioni o delezioni che determinano la perdita di questo soppressore tumorale. Diversi gruppi di studio hanno analizzato l'associazione tra la presenza di anomalie genetiche in PTEN con la ricaduta o la sopravvivenza ma il valore prognostico di PTEN rimane una questione aperta. Abbiamo dunque analizzato PTEN attraverso sequenziamento Sanger dell'esone 7 in una corte di pazienti pediatrici con LLA-T trattati nei protocolli AIEOP. Abbiamo valutato l'impatto della presenza della mutazione in PTEN sull'outcome anche in combinazione con lo stato mutazionale di NOTCH1 o della presenza della delezione di PTEN. PTEN è risultato mutato nel 12.1% (31/257) dei pazienti analizzati. La presenza della mutazione è associata con una 5-year CIR del 38.7% (SE 8.7) mentre nei pazienti non mutati la 5-year CIR è del 20.2% (SE 2.8); la differenza tra i due gruppi risulta statisticamente significativa con p-value=0.004. La presenza della mutazione in PTEN è indice di una prognosi sfavorevole, anche nel sottogruppo di pazienti in cui NOTCH1 non risulta mutato. In una corte di 213 pazienti abbiamo analizzato anche la presenza della delezione di PTEN. Abbiamo trovato PTEN aberrante in 37 dei 213 pazienti (17.4%). I 14 dei 213 (6.6%) con co-presenza di mutazione e delezione hanno una 5-year CIR del 42.9% (SE 13.2) statisticamente diversa dalla 5-year CIR del 20.2% (SE 3.1) del restante gruppo di pazienti, p-value=0.01.

P018

SIGNIFICATO PROGNOSTICO DELLA MALATTIA MINIMA DISSEMINATA NEL RABDOMIOSARCOMA LOCALIZZATO

A. Zin¹, F. Riello², I. Zanetti², B. Coppadoro², G. Bisogno² per il Gruppo di Lavoro Sarcomi dei Tessuti Molli

¹Istituto di Ricerca Pediatrica "Città della Speranza", Padova, ²Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

Lo scopo dello studio è la valutazione del significato prognostico della MMD nei pazienti con rabdomiosarcoma (RMS) localizzato. Abbiamo analizzato mediante RT-PCR e qRT-PCR (quantitativa) 157 campioni di midollo osseo (MO) e 111 campioni di sangue periferico (SP) di pazienti con RMS, per determinare la presenza di biomarcatori tumore-specifici. La Progression Free Survival (PFS) è stata valutata con il metodo Kaplan-Meier e le differenze tra gruppi con il Log-Rank test. Abbiamo riscontrato la presenza di MMD valutando l'espressione di MyoD1 in RT-PCR nel 14% dei MO e nel 57% in qRT-PCR, mentre nel PB rispettivamente nel 9% e nel 45% dei casi valutati. L'espressione di Miogenina è stata valutata solo con qRT-PCR ed è risultata positiva nel 37% dei

MO e nel 29% dei SP. Il 3% dei MO e SP dei pazienti con tumore PAX3-FOXO1A+ è risultato positivo con entrambe le metodiche. In PFS è emerso che solamente i pazienti con MO positivo in RT-PCR per MyoD1 hanno una prognosi a 3 anni significativamente peggiore rispetto ai negativi (48%vs68%; $p<0,03$); in analisi multivariata il significato prognostico viene perso. L'impatto della MMD sui sottogruppi sede favorevole, istologia sfavorevole e appartenenti al gruppo di rischio standard consente la stratificazione di due gruppi di pazienti con una prognosi significativamente diversa. La presenza di cellule tumorali circolanti sembra non avere un impatto rilevante sul decorso clinico dei pazienti affetti da RMS localizzato; tuttavia, se valutata per alcuni sottogruppi di pazienti potrebbe contribuire a identificare quelli a prognosi peggiore.

P019

SCREENING DELLA FUSIONE NUP214-ABL1 NELLE T-ALL PEDIATRICHE

V. Serafin¹, M. Campeggio¹, S. Bresolin¹, V. Conter², M.G. Valsecchi³, G. Basso¹, B. Accordi¹

¹Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova e Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, ²Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Milano Bicocca e Ospedale S Gerardo, ³Center of Biostatistics for Clinical Epidemiology, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca

La chinasi NUP214-ABL1, derivante dalla fusione della regione N-terminale di NUP214 con il C-terminale di ABL1, è presente e costitutivamente attiva nel 6% delle Leucemie Linfoblastiche Acute T (T-ALL) dell'adulto, e sembra essere associata ad un decorso aggressivo della malattia. Non sono al momento disponibili dati su incidenza e correlazione con la prognosi nella popolazione pediatrica. Per rispondere a queste domande, stiamo conducendo uno screening in una coorte pediatrica di pazienti T-ALL all'esordio arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL2000/R2006. Il primo step dello screening consiste in una multiplex RT-PCR in cui sono presenti primer forward disegnati sugli esoni 22-26-29-31-34 di NUP214 e un primer reverse disegnato sull'esone 3 di ABL1. I prelievi positivi sono quindi sottoposti a PCR con le singole coppie di primer e poi sequenziati per identificare l'esatto trascritto di fusione. Dei 249 pazienti a disposizione, 109 sono già stati analizzati e 2 sono risultati positivi per la fusione (incidenza dell'1,8%), uno con doppio trascritto ex31NUP214-ex3ABL1 e ex34NUP214-ex2ABL1 e l'altro con ex26NUP214-ex2ABL1. Poiché le cellule con la NUP214-ABL1 sono predette essere particolarmente sensibili al trattamento con Dasatinib, abbiamo trattato con questo farmaco 7 linee cellulari umane di T-ALL ed effettivamente ALL-SIL e PEER, positive per la fusione, sono risultate circa 10 volte più sensibili rispetto alle altre. Testeremo quindi l'efficacia del Dasatinib nelle colture primarie dei pazienti positivi. I risultati di questo studio potranno essere velocemente applicati nella pratica clinica per

identificare, ed eventualmente trattare in modo più efficace, questo sottogruppo di T-ALL.

P020

I DIFETTI DELLE CELLULE T NEI PAZIENTI CON MUTAZIONI GERMINALI NEL GENE ARPC1B CAUSANO UNA NUOVA IMMUNODEFICIENZA COMBINATA

I. Brigida, M. Zoccolillo, M.P. Cicalese, F. Barzaghi, L. Pavesi, S. Scala, C. Oleaga-Quintas, J.A. Alvarez, L. Sereni, S. Giannelli, C. Sartirana, F. Dionisio, L. Basso-Ricci, P. Capasso, B. Mazzi, N. Marcus, Y.N. Lee, R. Somech, M. Degano, G. Raiola, R. Caorsi, P. Picco, M. Moncada-Velez, A. Bousfiha, T. Issekutz, A. Issekutz, B. Boisson, K. Dobbs, A. Villa, A. Lombardo, J.L. Casanova, J.L. Franco, J. Bustamante, L.D. Notarangelo, C. Scielzo, S. Volpi, M. Gattorno, A. Aiuti

San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, SR-TIGET

Il complesso ARP2/3 è fondamentale nelle dinamiche del citoscheletro e nella riorganizzazione dell'actina dopo attivazione cellulare. ARPC1B è un fattore chiave per l'assemblaggio e l'attivazione del complesso. Recentemente sei pazienti sono stati descritti con mutazioni germinative in ARPC1B e difetti in neutrofili e piastrine. Abbiamo ipotizzato che l'immunodeficienza da ARPC1B possa causare difetti di citoscheletro e difetti funzionali nelle cellule T. Sei pazienti con sospetto di Wiskott Aldrich sono stati analizzati con targeted o whole exome sequencing, identificando nuove varianti in omozigosi in ARPC1B. Mediante modelling e citofluorimetria abbiamo osservato alterazioni della struttura proteica, con espressione assente/bassa in tutte le sottopopolazioni del sangue periferico. Inoltre la localizzazione di ARPC1B con l'actina in microscopia confocale è alterata. Studi funzionali in linfociti T hanno dimostrato una bassa risposta proliferativa dopo stimolazione del TCR e un'assente migrazione *in vitro* dopo stimolazione con SDF1- α . Il trasferimento genico di ARPC1B nelle cellule T di un paziente ha ripristinato *in vitro* l'espressione di ARPC1B e la proliferazione delle cellule T. I linfociti T di un paziente presentavano un alterato repertorio TCR e una frazione significativa di cellule T memory con livelli normali di espressione di ARPC1B. Il sequenziamento delle CD8+ARPC1B+ ha dimostrato per la prima volta la presenza di una seconda mutazione somatica avvenuta in vivo, che ha revertato il genotipo ripristinando la sequenza originale, contribuendo a una corretta localizzazione di ARPC1B con l'actina e migrazione. In conclusione, mutazioni in ARPC1B alterano la funzione delle cellule T, contribuendo alle caratteristiche cliniche dell'immunodeficienza combinata.

P021

L'INIBIZIONE DI LCK COME STRATEGIA PER SUPERARE LA RESISTENZA AI GLUCOCORTICOIDI NEI PAZIENTI CON T-ALL

V. Serafin¹, G. Capuzzo¹, G. Milani¹, S.A. Minuzzo²,

M. Pinazza³, R. Bortolozzi¹, S. Bresolin¹, E. Porcù¹,
C. Frasson¹, S. Indraccolo³, G. Basso¹, B. Accordi¹

¹Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova e Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, ²Unità di Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova, ³Unità di Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Istituto Oncologico Veneto

I pazienti pediatrici con T-ALL spesso presentano resistenza ai glucocorticoidi (GC) e vengono classificati Prednisione Poor Responders (PPR). Poiché questi pazienti tendono ad avere prognosi peggiore rispetto agli altri High-Risk T-ALL e i GC vengono somministrati per tutta la durata della terapia, la resistenza a questi farmaci costituisce un importante problema da affrontare per migliorare la prognosi di questi pazienti. I meccanismi alla base della resistenza ai GC non sono ben definiti, quindi il nostro studio ha avuto lo scopo di identificare vie di trasduzione del segnale deregolate che potessero spiegare la resistenza e costituire nuovi bersagli terapeutici. Mediante Reverse Phase Protein Arrays abbiamo identificato la proteinkinasi LCK iperattivata nei pazienti PPR. LCK fa parte della famiglia SRC e si trova complessata con il recettore dei glucocorticoidi a valle del TCR. Abbiamo verificato che inibitori di LCK come Dasatinib, Bosutinib, Nintedanib e WH-4-023 sono in grado di indurre la morte in linee cellulari e colture primarie di T-ALL resistenti ai GC. In particolare, il trattamento combinato con inibitori e Desametasone si è rivelato capace di sensibilizzare ai GC le cellule resistenti. Il trattamento Desametasone+Dasatinib è stato anche in grado di ridurre la crescita dei blasti leucemici in un modello murino trapiantato con cellule di pazienti PPR. Inoltre, abbiamo osservato che l'iperfosforilazione di LCK in questi pazienti attiva la via Calcineurina/NFAT portando all'iperespressione della IL-4. I nostri risultati propongono un approccio combinato Desametasone+Dasatinib che potrebbe essere applicato per superare la resistenza ai GC nei pazienti con T-ALL.

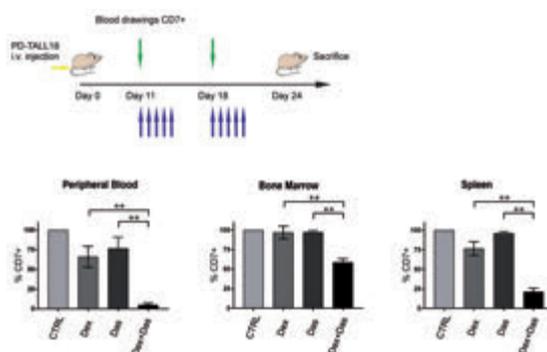


Figura 1.

P022

I LIVELLI DI ESPRESSIONE DI NPM-ALK SONO ASSOCIATI A DIVERSI PROFILI DI MIRNA NEL LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE PEDIATRICO

A. Garbin^{1,2}, F. Lovisa^{1,2}, P. Di-Battista^{1,2}, E. Carraro¹, M. Pizzi¹, A. Garaventa³, A. Tondo⁴, R. Mura⁵, S. Buffardi⁶, G. Basso^{1,2}, E.S.G. D'Amore⁷, M. Pillon¹, L. Mussolin^{1,2}

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova, ²Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, ³Dipartimento Funzionale Emato-Oncologia Pediatrica, IRCCS Gaslini, Genova, ⁴AOU Meyer Children Hospital, Firenze, ⁵Ospedale Pediatrico Microcitemico, Cagliari, ⁶Ospedale Santobonopausilipon, Napoli, ⁷Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo, Vicenza

INTRODUZIONE: Il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) è caratterizzato dall'overespressione di CD30 e, frequentemente, della proteina chimerica NPM-ALK. Precedentemente abbiamo identificato due sottogruppi di pazienti ALCL in base al diverso profilo di espressione genica correlato ai livelli di trascritto di NPM-ALK (ALK-low e -high).

METODI: Il profilo di espressione dei miRNA è stato eseguito tramite microarray su 16 casi di ALCL (5 ALK-low e 11 -high). I principali miRNA differenzialmente espressi sono stati validati tramite qRT-PCR in 40 casi. Le analisi di sopravvivenza sono state condotte usando la mediana come cut-off per stratificare i pazienti. Le cellule SUPM2 sono state transfettate con il miRNA mimic e l'espressione del target è stata valutata tramite immunoblotting.

RISULTATI: L'analisi di microarray ha identificato 19 miRNA up-regolati nei pazienti ALK-low. Abbiamo confermato tramite qRT-PCR l'espressione differenziale dei miR-155, miR-100, miR-146a e miR-939. L'espressione dei miR-939 e miR-155 inferiore alla mediana sembra associata ad una prognosi sfavorevole (EFS% 63 vs 80 per entrambi i miR). Analisi in silico hanno identificato JUNB come putativo target di miR-939. L'overespressione di miR-939 nelle SUPM2 riduce i livelli di JUNB e AKT1. Inoltre, l'espressione di CD30 (noto target di JUNB) è ridotta nei pazienti con miR-939 elevato.

CONCLUSIONI: Il significato prognostico di miR-939 dovrà essere confermato in una coorte più estesa di pazienti. Tuttavia i nostri dati suggeriscono per la prima volta un meccanismo di regolazione di CD30 che verrà valutato anche in relazione alle nuove terapie anti-CD30.

P023

STUDI FARMACOLOGICI PER L'OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA CON METOTRESSATO AD ALTE DOSI NEI PROTOCOLLI AIEOP-BFM LLA

R. Franca¹, N. Karas-Kuzelicki², A. Colombini³, E. Barison⁴, G. Decorti^{1,5}, O. Montecchini⁶, G. Stocco⁶, M. Rabusin¹

¹IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italia, ²Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia, ³Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Gerardo, Università Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza, ⁴Divisione di Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti Cellule Staminali, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Torino, ⁵Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste, Italia, ⁶Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste, Italia

Nel protocollo AIEOP-BFM 2009 per la cura della leucemia linfoblastica acuta (LLA), i pazienti pediatrici a basso e medio rischio ricevono durante il consolidamento 4 infusioni endovenose di metotressato ad alte dosi (HD-MTX, 5 g/m², una ogni due settimane). È stata valutata l'associazione fra i parametri farmacocinetici (clearance (CL), concentrazione allo steady state (C_{ss}) e area sotto la curva (AUC) calcolate con stima bayesiana mediante software ADAPT V dalle metotressatemie misurate a 24, 42 e 48 ore dall'inizio dell'infusione) e i parametri farmacogenetici (SNP rs4149056 nel gene SLCO1B1) con l'incidenza di tossicità ematologica e gastrointestinale severa. Ad oggi, sono disponibili i dati farmacocinetici di 284 infusioni (CL: mediana (range interquartile):136,5 (104,4-152,7) ml/min/m²; C_{ss}:127,0 (103,0-166,0) M, AUC: 1511 (1226-1968) M/h) di 71 pazienti (età mediana 3,8 (3,0-5,8) anni), per cui sono disponibili anche i dati genetici (SNP rs4149056: 72,2% TT; 21,5% TC; 6,9% CC) e i dati clinici. Ventisette bambini (38,0%) hanno sviluppato gravi episodi di tossicità ematologica e 11 (15,5%) di tossicità gastrointestinale. Solo la CL del metotressato è risultata significativamente associata all'insorgenza di eventi avversi gravi con valori più bassi nei pazienti con tossicità ematologica severa, con una CL di 130,50 (105,49-152,00) ml/min/m² vs 146,51 (115,0-200,25) ml/min/m² nei pazienti che non hanno presentato la tossicità (p=0.043). Lo studio è tutt'ora in corso, tuttavia queste analisi preliminari indicano che considerare la clearance fra le variabili farmacocinetiche valutate durante le infusioni del metotressato ad alte dosi, potrebbe permettere di individuare pazienti a rischio di tossicità severa.

P024

IL FATTORE PRO-AUTOFAGICO AMBRA1 CONTROLLA IL DIFFERENZIAMENTO E L'OMEOSTASI DELLE CELLULE T REGOLATORIE E LA SUA FUNZIONE È MODULABILE OPTOGENETICAMENTE

L. Simula¹, P. D'Acunzo¹, J. Becher^{2,3}, S. Campello^{2,3}, I. Caruana¹, G. Weber¹, F. Del-Bufalo¹, F. Locatelli^{1,4}, F. Ceconi^{1,4,5}

¹Dipartimento di Oncoematologia pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, ²Fondazione Santa Lucia IRCCS, ³Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, ⁴Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Pavia, ⁵Cell Stress and Survival, Danish Cancer Society

I linfociti T regolatori (cellule Treg) sono essenziali per la tolleranza periferica e nella protezione dalle malattie autoimmuni, mentre controllano negativamente la rispo-

sta immunitaria contro cellule tumorali. Il fattore di trascrizione FOXP3 e il suo attivatore FOXO3 sono essenziali nella regolazione delle cellule Treg. I meccanismi alla base di questa regolazione sono tuttavia poco conosciuti. Abbiamo dimostrato che la proteina pro-autofagica AMBRA1 interagisce con la fosfatasi PP2A nei linfociti T in differenziamento, mediante mutagenesi sito-specifica del dominio PXP, con cui Ambra interagisce con la fosfatasi. Grazie a questa interazione, AMBRA1 garantisce l'attivazione per de-fosforilazione della proteina FOXO3, inducendo così la trascrizione del gene FOXP3. L'inattivazione di AMBRA1 aumenta del 97,45% (p<0.001) lo stato di fosforilazione di FOXO3 a livello del residuo S253. In modelli murini di induzione tumorale e autoimmunità, l'iporegolazione di AMBRA1 modifica significativamente l'esito clinico. Disattivando solo nei precursori timici il gene murino *Ambra1 in vivo* (con il sistema Cre-loxP sotto il controllo del promotore Lck) e in seguito a xenotrapianto sottocute, si evidenzia il ruolo di AMBRA1 nella regolazione delle cellule Treg (diminuzione del 25% nella massa tumorale e del 50% nel linfonodo drenante, p<0.01) e si ottiene una riduzione della massa tumorale del 43% (p<0.01). Infine, abbiamo messo a punto un nuovo metodo optogenetico di regolazione di AMBRA1 tramite la sua rilocalizzazione dal citoplasma al mitocondrio, dipendente dalla luce. La nostra ricerca offre quindi strumenti molecolari innovativi per la modulazione delle cellule Treg in diverse condizioni patologiche.

P025

IMATINIB E NEUROBLASTOMA: POTENZIALI MARCATORI PREDITTIVI DELLA RISPOSTA BIOLOGICA IN PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA REFRAATTARIO O IN RECIDIVA, TRATTATI CON IMATINIB, IN UNO STUDIO DI FASE II

L. Amoroso¹, F. Morandi¹, S. Parodi¹, A. Dondero², R. Castriconi², R. Luksch³, F. Casale⁴, A. Castellano⁵, A. Garaventa¹, C. Bottino², M. Ponzoni¹, M.V. Corrias¹

¹IRCCS Istituto G. Gaslini, ²Università degli Studi di Genova, ³Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, ⁴Università della Campania "L. Vanvitelli", ⁵IRCCS Ospedale Bambino Gesù

INTRODUZIONE: L'imatinib è un inibitore tirosin chinasi che esercita un effetto "off-target" sulle cellule del sistema immunitario. Riportiamo un'analisi retrospettiva su potenziali marcatori predittivi dell'efficacia in pazienti con neuroblastoma in recidiva e/o refrattario trattati in uno studio di fase II (NB, EudraCT: 2005-005778-63).

MATERIALI E METODI: Nei campioni di sangue periferico (SP) raccolti durante lo studio di fase II con Imatinib mesilato e opportunamente conservati, sono stati testati, retrospettivamente, i livelli plasmatici di IFN- TNF- TGF- IL-10, CXCL12 e B7-H6. Nei pazienti in cui erano disponibili sia i campioni di SP che di midollo osseo (MO) sono stati valutati i livelli di mRNA di CXCL12, CXCR4 e delle isoforme di NKp30. È stata quindi valutata la correlazione tra il livello di ciascun parametro e la risposta clinica.

RISULTATI: Dei 24 pazienti arruolati, tre sono vivi con un follow-up di 10 anni; di questi un paziente ha ottenuto la remissione completa durante il trattamento con Imatinib e non ha mai recidivato, gli altri due sono stati sottoposti a trattamenti aggiuntivi e sono attualmente in remissione completa. La risposta a Imatinib sembra essere associata a una bassa esposizione al farmaco. Inoltre, è stato evidenziato un significativo aumento dei livelli di NKp30 mRNA nel MO in seguito al trattamento, suffragando l'ipotesi di un effetto off-target di Imatinib sulle cellule NK in vivo.

CONCLUSIONI: L'effetto off-target di Imatinib nel neuroblastoma in recidiva e/o refrattario necessita di essere confermata su una nuova popolazione di pazienti con adeguata valutazione di marcatori predittivi dell'efficacia sia su SP che su MO.

P026

CARATTERIZZAZIONE DEL PATHWAY CD9-CXCR4-CXCL12 NEI SOTTOGRUPPI BIOLOGICI DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA: NUOVI BIOMARKERS?

V. Iachelli, M. La-Rosa, N. Andriano, P. Bonaccorso, E. Cannata, A. Di-Cataldo, G. Russo, L. Lo-Nigro

Laboratorio di Citogenetica-Citofluorimetria-Biologia Molecolare del Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico-OVE, Catania

INTRODUZIONE: Il pathway di CD9-CXCL12-CXCR4 è coinvolto nelle attività delle cellule staminali ematopoietiche normali e leucemiche.

MATERIALI E METODI: Abbiamo studiato 62 aspirati midollari (BM) alla diagnosi di LLA [23 t(12;21); 14 t(1;19); 12 t(9;22); 13 B-"others"], di altrettanti bambini trattati presso il nostro Centro, utilizzando Real-Time PCR, calcolando il median-fold-changes (MFCs) rispetto ad 8 donatori sani (HDs) ed alla Remissione (per i casi che mostravano un over-espressione dei geni).

RISULTATI: Globalmente abbiamo riscontrato un'over-espressione del CD9 nel 47% dei casi, CXCR4 nel 39% e CXCL12 nel 13%. Nei casi di LLA t(12;21), il CD9 era over-espresso nel 47% (FCs:1,65-15,57; p=0,12) il CXCR4 nel 34% (FCs:1,96-6,33; p=0,87) ed il CXCL12 nel 21% (p=0,045 HDs vs LLA). In quelli t(1;19) positivi, il 42% presentava un over-espressione del gene CD9 (FCs:15,31-81,42; p<0,0107), e del CXCR4 (FCs:1,66-9,56; p=0,34). Il 21% presentava alla diagnosi l'over-espressione di entrambi i geni. Nel sottogruppo LLA t(9;22) abbiamo osservato una over-espressione del CD9 (FCs:16,33-117,30; p<0,079) e del CXCR4 (FCs:1,41-3,50; p=0,65) in 5 casi (41%), che hanno poi presentato una recidiva di malattia. Nei "B-others", 6 presentavano un over-espressione di CD9 (FCs:11,28-232,35; p<0,027) e di CXCR4 (FCs:1,78-7,15; p=0,45). I casi con over-espressione di CD9-CXCR4 alla diagnosi hanno mostrato, alla remissione, valori sovrapponibili agli HDs. L'analisi in Phospho-Flow del CD9 ha mostrato una corrispondenza del 99% con i dati di Real-time PCR.

CONCLUSIONI: I nostri dati dimostrano che i geni

CD9-CXCR4 possono essere considerati markers di malattia e targets terapeutici nella LLA pediatrica.

P027

IDENTIFICAZIONE DI MARCATORI PROTEICI DI RICADUTA NEL LINFOMA DI HODGKIN PEDIATRICO E DELL'ADOLESCENTE TRAMITE PROTEOMICA DIFFERENZIALE COMPARATIVA

O. Repetto¹, L. Mussolin², M. Pillon³, A. Sala⁴, M. Bianchi⁵, P. Bertolini⁶, S. Buffardi⁷, R. Burnelli⁸, P. Muggeo⁹, L. Vinti¹⁰, M. De-Zorzi¹, L. Caggiari¹, C. Elia¹¹, M. Mascarin¹¹ per il GdL AIEOP Linfoma di Hodgkin, V. De-Re¹

¹Facility di BioProteomica, Immunopatologia e Biomarcatori Oncologici, Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano PN, ²Istituto di Ricerca Pediatrica-Fondazione Città della Speranza, Padova, ³Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova, ⁴Unità di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Pediatrico della Fondazione MBBM, Ospedale S.Gerardo, Monza, ⁵Unità di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Torino, ⁶Unità di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma, ⁷Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausillipon, Napoli, ⁸Unità di Oncoematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara S. Anna, Ferrara, ⁹Oncoematologia pediatrica, Policlinico di Bari, Bari, ¹⁰Ospedale Bambino Gesù di Roma, Roma, ¹¹S.S. Radioterapia Pediatrica e Area Giovani, Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano PN

La prognosi del linfoma di Hodgkin (LH) pediatrico e dell'adolescente (LH-P/A) è generalmente buona. Tuttavia, in una minoranza dei casi (<10-15%) persistono fenomeni di ricadute o assenze di risposta alla terapia. L'obiettivo di questo lavoro è stata l'individuazione di marcatori proteici circolanti predittivi di ricaduta in pazienti affetti da LH-P/A. Tramite un approccio di proteomica quantitativa comparativa (2D-DIGE), si sono confrontati i profili proteici di plasmidi di soggetti con LH-P/A alla diagnosi, in due serie di pazienti (esplorativa, n° pz 16; validazione, n° pz 14), selezionati per la presenza (R) o assenza di una recidiva (NR) entro 3 anni dalla diagnosi. Gli spot differenziali individuati sono stati prelevati, digeriti, ed identificati tramite spettrometria di massa. Per alcune proteine d'interesse, l'espressione differenziale è stata validata tramite elettroforesi monodimensionale e immunoblotting. I profili proteici plasmatici dei pazienti dei gruppi R e NR sono risultati ben discriminati mediante analisi multivariata cluster gerarchica e delle componenti principali, e si sono evidenziati 25 spots differenzialmente espressi (t-test p<0.05). Tra questi, il contenuto di -1-antitripsina, apolipoproteina A-IV e antitrombina-III è risultato più alto nel gruppo NR, mentre quello delle catene e del fibrinogeno è risultato più alto nel gruppo R, in entrambe le serie. L'approccio di proteomica comparativa adottato ha individuato con successo alcune proteine plasmatiche quali marcatori predittivi di ricaduta nel LH-P/A. Il ruolo chiave svolto da que-

ste proteine nei processi di coagulazione e infiammazione associate ad un maggior rischio di ricadute richiede ulteriori approfondimenti.

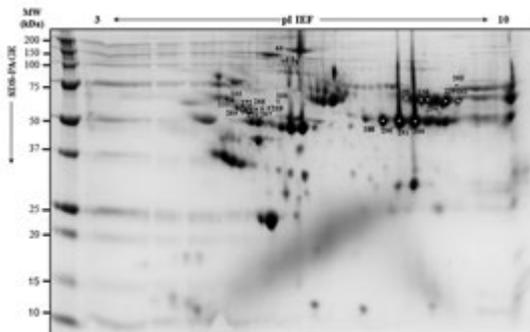


Figura 1.

P028

BIOPSIE LIQUIDE NEL RABDOMIOSARCOMA PEDIATRICO: POTENZIALITÀ NELL'IDENTIFICARE CELLULE TUMORALI E DNA TUMORALE CIRCOLANTI

L. Tombolan^{1,2}, A. Zin¹, E. Rossi^{3,5}, A. Binatti⁴, L. Santoro⁵, P. Bonvini¹, S. Bortoluzzi⁴, R. Zamarchi⁶, G. Bisogno^{1,2}

¹Istituto di Ricerca Pediatrica, Città della Speranza, Padova, ²Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università di Padova, ³Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia, Università di Padova, ⁴Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, ⁵Azienda ospedaliera di Padova, ⁶Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova

Il rhabdomyosarcoma (RMS) rappresenta il più frequente tumore dei tessuti molli in età pediatrica. Il fattore prognostico più importante è la presenza di metastasi alla diagnosi. Nonostante il notevole aumento della sopravvivenza, il RMS rimane un tumore con prognosi infausta e una diagnosi accurata e precoce rappresenta il migliore strumento per il successo della cura dei pazienti. Le biopsie liquide, in particolare l'analisi delle cellule tumorali circolanti (CTCs) e del DNA tumorale circolante (ctDNA), rappresentano uno approccio non invasivo per identificare nuovi marcatori. Abbiamo valutato le CTCs in campioni di sangue periferico e midollo di RMS pediatrici utilizzando la piattaforma CellSearch (CS-Menarini) dotata dell'Autoprep-Device (ASCD) che consente di identificare sia cellule EpCAM-positiva che EpCAM-negative. Inoltre, abbiamo implementato la piattaforma CS-standard con desmina, un marcatore specifico dei RMS. Abbiamo identificato CTCs nel 67% dei pazienti (4/6pts) con entrambi i dispositivi CS e ASCD. Parallelamente abbiamo isolato il ctDNA dal plasma di pazienti affetti da RMS e utilizzato tecniche di NGS per identificare alterazioni genomiche sia nel ctDNA (pan-

nello NGS) che nel corrispondente tumore primitivo (esoma sequencing). L'analisi dei dati sta evidenziando la presenza di geni/varianti già associati al RMS (BRAF, FGFR4) così come nuove alterazioni paziente-specifiche. In particolare, una mutazione in un gene chiave è stata identificata nel tumore primario e confermata con ddPCR sia nel ctDNA che nelle CTCs isolate dallo stesso paziente. Questi dati preliminari, molto interessanti per delucidare i meccanismi di disseminazione del RMS, sono anche la prova di principio della validità del metodo proposto.

P029

RUOLO DELL'IFN GAMMA NEL RIGETTO DELLE CELLULE DEL DONATORE DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE

I. Caruana¹, R. De-Vito², F. Del-Bufalo¹, L. Strocchio¹, G. Weber¹, F. Galaverna¹, M. Algeri¹, T. Belardinilli¹, R. Crisantielli¹, L. Antonucci¹, A. Pitisci¹, C. De-Stefanis³, V. Cirillo¹, P. Merli¹, F. Locatelli^{1,4}

¹IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Ematologia e Oncologia e terapia cellulare e genica, Roma, ²IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Patologia, Roma, ³IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Core Facilities, Roma, ⁴Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Pediatria, Pavia

Il rigetto delle cellule del donatore è una delle complicanze del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Esso è in larga parte determinato, con un meccanismo fisiopatologico non ancora ad oggi ben definito, dalla persistenza di linfociti T del ricevente, sopravvissuti al regime di condizionamento. In questo studio, abbiamo caratterizzato l'infiltrato midollare e il profilo citochinico del sangue periferico di 15 pazienti con rigetto in corso e in altrettanti pazienti con attecchimento sostenuto delle cellule del donatore. La maggior parte dei pazienti soffriva di patologie connotate da un aumentato rischio di rigetto. I pazienti erano stati trapiantati con: cellule T-deplete da familiare parzialmente compatibile (n=13), cellule midollari da donatore non correlato (n=1) o sangue cordonale non correlato (n=1). Il 50% dei pazienti aveva una positività pre-trapianto per anticorpi anti-HLA. Rispetto ai controlli, nei pazienti che hanno rigettato il trapianto, l'infiltrato midollare mostrava un aumento dell'attività macrofagica ed della popolazione CD8+ (p=0,0018), con fenotipo predominante effector-memory (p=0,034) esprimenti marcatori di attivazione, exhaustion e di citotossicità. Inoltre, l'analisi del repertorio V sui recettori delle cellule T ha evidenziato un'espansione oligoclonale. Anche le cellule NK-T e -T mostravano un profilo di attivazione (p<0,05) suggestivo di un microambiente infiammatorio. I livelli sierici di IFN γ , CXCL9, CXCL10, sIL2R, IL10, TNF e sCD163 erano significativamente aumentati nei pazienti rispetto ai controlli già nei primi tre giorni dopo TCSE (p<0,002). Questi dati suggeriscono la possibilità di usare questi biomarkers per predire lo sviluppo del fenomeno del rigetto e, conseguentemente, permettere un tempestivo trattamento.

P030**NUOVA MUTAZIONE DI NIPBL NEL PRIMO CASO DI UN PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA SINDROME DI CORNELIA DE LANGE E LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA**

G. Fazio, V. Massa, A. Grioni, V. Bystry, S. Rigamonti, C. Saitta, C. Rizzari, C. Consarino, A. Biondi, A. Selicorni, G. Cazzaniga

Fondazione Tettamanti, Monza

La Sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) è una malattia genetica rara, causata da mutazioni nei geni NIPBL, SMC1A, SMC3, HDAC8 e RAD21, che codificano proteine del complesso delle coesine o associate ad esso. Mutazioni nei geni delle coesine sono state identificate in AML, CML e sindromi mielodisplastiche. Abbiamo identificato il primo caso di paziente pediatrico con CdLS e leucemia linfoblastica acuta. Tramite analisi NGS (RNA Trusight PanCancer, Illumina) su RNA all'esordio di leucemia abbiamo identificato due varianti in geni delle coesine, nel 5'UTR di SMC1A (cromosoma X in paziente maschio) e nell'esone 46 di NIPBL (cromosoma 5, in eterozigosi). La variante di SMC1A rs1264011 non è patogenetica ed è stata confermata sul DNA del paziente sia in remissione di malattia che in campione di mucosa buccale, della madre e del fratello. La variante di NIPBL è una nuova mutazione di frameshift, confermata sul DNA del paziente sia alla diagnosi che in remissione di leucemia, nonché in campione di mucosa buccale. Entrambi i genitori ed il fratello sono negativi, fenotipicamente normali e non affetti da patologie ematologiche. Mediante NGS sono state inoltre identificate due mutazioni in eterozigosi di JAK3 nell'esone 1 (rs7254346, benigna, condivisa con il padre) e nell'esone 16 (rs3213409, condivisa con tutta famiglia in eterozigosi, nota come germinale benigna e somatica in ALL e AML). In conclusione, abbiamo identificato il primo paziente pediatrico CdLS con BCP-ALL, con una nuova mutazione del gene NIPBL (de novo), il cui ruolo nella leucemogenesi necessita ulteriori indagini.

P031**IDENTIFICAZIONE DI NUOVE FUSIONI GENICHE, PROGNOSTICHE E POSSIBILI BERSAGLI TERAPEUTICI, NELLA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA PEDIATRICA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO DI NUOVA GENERAZIONE**

S. Rigamonti, G. Fazio, A. Grioni, S. Songia, N. Darzentas, A. Biondi, G. Cazzaniga

Fondazione Tettamanti, Monza

Nel protocollo AIEOP-BFM-ALL2017 saranno introdotte caratterizzazioni molecolari approfondite per identificare nuovi sottogruppi di pazienti ad elevato rischio di ricaduta e/o candidabili a terapie sperimentali. Queste modifiche rendono indispensabili implementazioni diagnostiche, con utilizzo di tecnologie di nuova generazione. Nella fase pre-clinica è stato ottimizzato il sequenziamento di nuova generazione (NGS) mediante TruSight RNA Pan-Cancer (Illumina), piattaforma MiSeq e analisi

bioinformatica. Nel contesto di analisi NGS su più di 300 casi, in una serie retrospettiva di 42 pazienti alla diagnosi di ALL senza traslocazioni note (sottogruppo altrimenti definito 'B-other') e selezionati in base a livelli elevati (>5x10⁻³) al giorno +33 (TP1), abbiamo identificato casi positivi per le fusioni geniche più ricorrenti. Nello specifico, sono stati individuati riarrangiamenti di ABL1, CRLF2, JAK2, MEF2D, PAX5, PDGFRB, TCF3, ZNF384, sia con partners noti che con geni non precedentemente identificati in tali anomalie. In particolare, sono stati identificati due nuovi casi con trascritto TCF3-HLF/t(17;19), associata in precedenza a prognosi invariabilmente fatale, in pazienti in corso di terapia e con resistenza ai farmaci di induzione. Le principali anomalie identificate sono state validate mediante RT-PCR e sequenziamento Sanger. La strategia adottata si è dimostrata efficace e compatibile con l'introduzione nelle procedure diagnostiche, per identificare anomalie geniche associate a prognosi negativa e potenziali bersagli di terapie personalizzate e conferma il coinvolgimento dei geni fondamentali per lo sviluppo dei linfociti B. L'identificazione precoce di fusioni geniche targettabili con farmaci specifici, già disponibili per uso clinico pediatrico, consente di offrire al paziente terapie sperimentali all'interno del protocollo clinico.

P032**BIOMARCATORI IN ONCOEMATOLOGIA, CARATTERIZZAZIONE DELLE MUTAZIONI DI NPM1 NELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA**

C. Tregnago, M. Benetton, D. Padrin, V. Bisio, K. Polato, B. Buldini, G. Menna, P. Merli, R. Masetti, F. Locatelli, G. Basso, M. Pigazzi

Università degli Studi di Padova

La mutazione del gene NPM1 avviene in circa il 10% dei casi di leucemia acuta mieloide (LAM) e, quando isolata, associa ad una prognosi favorevole. La proteina Nucleophosmina ha localizzazione nucleolare ma, quando mutata, migra nel citoplasma sovvertendo il regolare svolgersi di numerose attività cellulari. Recenti studi hanno dimostrato che differenti mutazioni di NPM1 mediano un diverso significato prognostico. Abbiamo sequenziato l'esone 12 del gene NPM1 (hotspot delle mutazioni ricorrenti A-B-D), di 49 pazienti mutati arruolati nei protocolli AIEOP LAM2002 e 2013, valutandone l'impatto prognostico e gli effetti funzionali. Lo screening ha rivelato che 39 pazienti (80%) hanno le classiche mutazioni di tipo A-B-D, mentre 10 pazienti portano una mutazione nuova. In particolare, abbiamo suddiviso le mutazioni in "A-like" perché caratterizzate dalla completa perdita del segnale nucleolare (come avviene nelle mutazioni A-B-D) e "non-A-like" perché mediano un minor grado di alterazione del segnale, riscontrata in 6 pazienti con mutazioni nuove. L'analisi preliminare di sopravvivenza dei pazienti A-like (n=43) rispetto ai non-A-like (n=6) mostra una assenza totale di avventi avversi esclusivamente nei non-A-like. Attraverso mutagenesi sito-specifica sono stati costruiti vettori plasmidici espressioni le mutazioni non-A-like che, in vitro, hanno con-

fermato NPM1 mantenere una localizzazione mista citoplasmatica-nucleolare mediando effetti funzionali a valle diversi dalle A-like in termini di espressione genica, proliferazione, e resistenza all'azione di agenti citotossici. Questo studio pone le basi per approfondire il ruolo delle mutazioni di NPM1, suggerendo che la caratterizzazione del genotipo mutazionale potrebbe contribuire ad una più precisa stratificazione prognostica dei pazienti LAM a rischio standard.

P033

IDENTIFICAZIONE DI UN PROFILO IMMUNOFENOTIPICO SPECIFICO DI UN SOTTOTIPO DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA ASSOCIATA AL TRASCRITTO DI FUSIONE CBFA2T3-GLIS2

F. Cavagnero, A. Zangrando, P. Scarparo, S. Francescato, C. Tregnago, R. Cuccurullo, F. Fagioli, L. Lo-Nigro, R. Masetti, M.C. Putti, C. Rizzari, N. Santoro, A. Pession, M. Pigazzi, F. Locatelli, G. Basso, B. Buldini

Padova

È stata recentemente identificata in un sottogruppo di pazienti pediatrici con leucemia mieloide acuta (LMA), un'inversione criptica del cromosoma 16 codificante il trascritto di fusione CBFA2T3-GLIS2 ed associata ad una prognosi infausta. CBFA2T3-GLIS2 rappresenta il 18% delle leucemie acute megacarioblastiche in pazienti pediatrici non affetti da Sindrome di Down (non DS-AMKL) e l'8% delle LMA a cariotipo normale (CN-LMA) associate a diversi sottotipi FAB (French-American-British). Abbiamo eseguito una vasta caratterizzazione immunofenotipica di una coorte di 97 casi con LMA pediatrica alla diagnosi, inclusi 20 pazienti positivi per CBFA2T3-GLIS2, allo scopo di identificare uno specifico profilo di espressione antigenica.

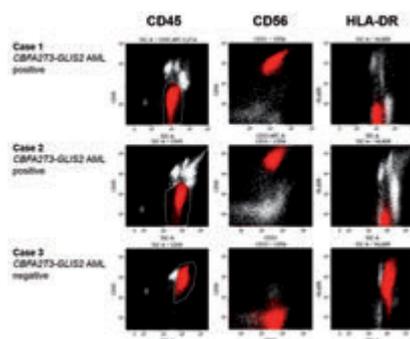


Figura 1.

Le analisi supervisionate effettuate hanno rilevato che 2 su 14 antigeni erano sufficienti per identificare correttamente un paziente con LMA come positivo o negativo per il gene di fusione CBFA2T3-GLIS2. Il CD56 è risultato essere il marcatore che singolarmente presenta maggiore accuratezza di predizione (Area Sotto la Curva, AUC, =.96); in combinazione con HLA-DR ha garantito la massima accuratezza di predizione (AUC=1). Il profilo immunofenotipico caratterizzato dall'espressione brillante del CD56 associato a negatività di HLADR permet-

te di identificare specificatamente i pazienti con leucemia mieloide acuta associata alla proteina di fusione CBFA2T3-GLIS2. Nella nostra coorte di pazienti, confermiamo inoltre che questo sottotipo di leucemia è più frequente nei bambini con un'età minore alla diagnosi, non si associa esclusivamente a morfologia FAB M7 e può mostrare caratteristiche morfologiche simili ad invasione midollare da tumore non ematopoietico.

P034

LA MALATTIA DI GAUCHER: UNA SINDROME DA IPERATTIVAZIONE DELL'HIPPO PATHWAY?

S. Strocchi, D. Messelodi, A. Pession, A. Astolfi, D. Grifoni, A. Pession

Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna

La malattia di Gaucher è la più comune sindrome da accumulo lisosomiale, ed è associata a mutazioni a carico del gene GBA1, codificante per l'enzima glucocerebrosidasi acida. Pazienti con la stessa mutazione possono però mostrare fenotipi molto diversi e, mentre alcuni sono trattabili con terapia enzimatica, altri manifestano l'insorgenza precoce di tumori o la compromissione del sistema nervoso, spesso associata a Parkinson. Si rende quindi necessario indagare potenziali modificatori del fenotipo mutante del gene GBA1, per individuare nuovi meccanismi che contribuiscono al fenotipo complesso della malattia. La nostra indagine si è focalizzata sull'Hippo pathway, una via di segnalazione che ricopre un ruolo centrale nella modulazione dei segnali di crescita da *Drosophila* all'uomo. Utilizzando il moscerino della frutta come modello animale, dopo aver confermato che il silenziamento dell'ortologo di GBA1 induce neurodegenerazione nell'adulto, abbiamo valutato i livelli di trascritto e proteina di alcuni dei target di Hippo in contesto mutante per GBA1. La Ciclina E e la molecola anti-apoptotica DIAP1 risultano ampiamente sottoregolate rispetto ai controlli, sia in tessuti periferici larvali sia nel SNC degli adulti. Di converso, la protocaderina Fat, un componente a monte dell'Hippo pathway, risulta largamente sovraespressa. Dato il suo ruolo nella repressione dei glicipani, fondamentali per lo sviluppo della glia e delle sinapsi, i nostri risultati aprono uno scenario in cui il difetto di crescita legato alla mutazione di GBA1 potrebbe essere cooperativamente modulato da fattori autonomi, quale il deficit del ciclo cellulare, e non autonomi, quale la carenza di fattori trofici, che potrebbe innescare un processo di morte infiammatoria. Seguirà una caratterizzazione in contesto mutante per GBA1 delle molecole sinora identificate, tramite analisi molecolari *in situ* e studi di interazione genetica, per valutarne il contributo al fenotipo patologico e quindi il potenziale come target terapeutici per le forme più gravi di questa sindrome, a ora incurabili.

P035

STUDIO DEL MECCANISMO MOLECOLARE DELLE ALTERAZIONI DI BCOR MEDIANTE GENE EDITING

A. Astolfi^{1,2}, D. Messelodi^{2,3}, S.N. Bertuccio^{2,3}, V. Indio¹,

M. Fiore², A. Taddia², S. Serravalle², J. Bandini²,
R. Masetti⁴, A. Prete⁴, F. Melchionda⁴, A. Pession^{1,3,4}

¹Centro Interdipartimentale di Ricerche sul Cancro "Giorgio Prodi", Università di Bologna, ²Laboratorio di Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", UO Pediatria Pession, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, ³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, ⁴Oncologia ed Ematologia Pediatrica, UO Pediatria Pession, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Il gene BCOR codifica una proteina ad attività co-repressoria che partecipa al Polycomb Repressive Complex 1 non-canonico (PRC1.1) con attività epigenetica di silenziamento genico. Il PRC1.1 trasferisce molecole di Ubiquitina in Lys119 dell'istone H2A e agisce in connessione con l'attività metil-transferasica di PRC2 (H3K27me). Alterazioni somatiche di BCOR sono state riscontrate in varie tipologie di tumori, mentre le duplicazioni in tandem (ITD) dell'ultimo esone caratterizzano i sarcomi a cellule chiare del rene (CCSK), il sottogruppo dei CNS HGNET-BCOR e una quota di sarcomi indifferenziati infantili. Al fine di definire la signature molecolare della ITD di BCOR è stato effettuato uno studio di whole transcriptome sequencing di 8 casi di CCSK comparati con 92 tumori di Wilms. L'analisi ha confermato l'upregolazione di BCOR e l'induzione dei geni target dell'attività metil-transferasica di PRC2, a supporto della loss-of-function di PRC2. Per riprodurre il modello di oncogenesi indotta da BCOR è stato disegnato un approccio di gene editing con Crispr/Cas9 in cellule HEK-293, mediante co-trasfezione di un plasmide Donor con regione di omologia centrata sulla ITD e di un plasmide comprendente la Cas9 e la sequenza sgRNA per BCOR. La caratterizzazione dei ricombinanti ha permesso l'isolamento di cloni con la ITD e di knockout funzionali che mostrano la down-regolazione trascrizionale e proteica di BCOR e l'upregolazione dei target di PRC2, a supporto della rilevanza del modello. Lo studio proseguirà con l'introduzione della ITD in iPSC per individuare i pathway alterati e il loro targeting farmacologico.

P036

SVILUPPO DI UN MODELLO TRIDIMENSIONALE DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA PER ESEGUIRE SCREENING DI FARMACI HIGH THROUGHPUT

G. Borella, V. Bisio, A. Da-Ros, C. Tregnago, K. Polato, M. Benetton, P. Scarparo, C. Rizzari, L. Lonigro, B. Buldini, F. Fagioli, A. Pession, F. Locatelli, G. Basso, M. Pigazzi
Università degli Studi di Padova

La sopravvivenza dei pazienti pediatrici con leucemia mieloide acuta (LMA) è notevolmente migliorata, tuttavia il trattamento si basa ancora su farmaci citotossici che non prendono in considerazione le caratteristiche molecolari dei diversi sottotipi genetici delle LMA. Questo studio si prefigge di sviluppare un modello di coltura cellulare di LMA in 3D per eseguire screening di nuovi farmaci più predittivi. Su uno scaffold bioingegnerizzato costituito da idrossiapatite e collagene I sono stati coltivati blasti leucemici insieme a cellule mesenchimali paziente specifiche (LMA-MSCs), caratterizzate mediante gene expression. Analisi di vitalità e proliferazione cellulare hanno mostrato che la coltura 3D si mantiene fino a 21 giorni, e che i blasti conservano sia l'immunofenotipo della diagnosi che le capacità clonogeniche. Questa simil-nicchia midollare umanizzata è stata utilizzata per effettuare un esperimento pilota di high throughput drug screening diretto contro le LMA-MSCs utilizzando 160 composti provenienti da una libreria commerciale. La Lercanidipina è risultata l'unico composto selettivo per le LMA-MSCs ma non per MSCs sane né per blasti leucemici, sia in 2D che in 3D. Abbiamo poi testato la combinazione Lercanidipina con i-BET151 su primarie di LMA-MLL riarrangiate, e con Quizartinib su LMA-FLT3ITD, dimostrando una forte sinergia nel ridurre drasticamente la proliferazione delle colture in 3D. In conclusione abbiamo creato un nuovo modello per colture long-term di LMA in vitro. La possibilità di utilizzare questo sistema per testare nuove combinazioni di farmaci specifici per targhetare i componenti della nicchia assieme agli antiblastici potrebbe garantire l'identificazione di cure più mirate e predittive per la LMA.

INDICE DEGLI AUTORI**A**

Abate, M.E. 29, 78
 Abate, V. 69
 Abbado, A. 79
 Abballe, L. 5
 Abbaszadeh, Z. 123, 124
 Accordi, B. 50, 120, 130, 131
 Acquafredda, G. 2, 116, 126
 Agolini, E. 128
 Agosti, M. 67, 93
 Agostini, A. 39, 90
 Aid, Z. 49, 117
 Airoldi, I. 117, 124
 Ait Oumghar, H. 102
 Aiuti, A. 35, 36, 37, 40, 124, 130
 Al Sarraj, S. 119
 Alaggio, R. 7
 Alberti, P. 103
 Alesi, V. 76, 123
 Alessandro, G. 31
 Alessi, I. 115, 128
 Algeri, M. 9, 134
 Algeri, R. 99
 Allavena, P. 128
 Allocca, M. 94
 Altomare, A. 108
 Alvarez, J.A. 130
 Amariti, R. 81
 Amato, M. 126
 Ambrosio, R. 41
 Amendola, G. 43
 Ami, T.B. 17
 Amichetti, M. 24, 78
 Amicucci, M. 104, 113
 Amigoni, A. 74
 Ammendolia, I. 24, 78
 Amoroso, L. 1, 18, 19, 20, 132
 Ancliff, P. 8
 Andreozzi, M. 83
 Andriano, N. 121, 126, 127, 133
 Angarano, R. 47, 61, 62, 70, 93
 Angelis, B. De 5
 Angioni, A. 16
 Annunziata, M.A. 80
 Antonini, F. 117
 Antonioli, G. 37
 Antonucci, L. 116, 124, 134
 Apicella, A. 81
 Appiani, C. 103
 Aprile, A. 124
 Arcamone, G. 26, 61, 63, 70
 Arcangeli, S. 116
 Arcioni, F. 39, 127
 Arcuri, L. 125
 Ardia, R. 16
 Argento, E. 52, 85
 Argenziano, M. 32
 Armiraglio, M. 23
 Armuzzi, R. 70
 Arnone, C. 115

Arnone, C.M. 116, 124
 Arpino, F. 80, 89
 Asadzadeh, F. 16
 Asaftei, S. 25
 Asaftei, S.D. 28, 66, 73
 Astarita, R. 80
 Astolfi, A. 24, 49, 51, 61, 117, 118, 136
 Attinà, G. 21, 22
 Atzeni, C. 89
 Avanzini, M.A. 126
 Aversa, R. 108
 Avitabile, M. 125
 Azzali, A. 46
 Azzena, S. 2, 72

B

Baccelli, F. 66
 Bacci, A. 111
 Badino, C. 101
 Badolato, R. 42, 79
 Baffelli, R. 127
 Bagna, R. 43
 Bagnarino, J. 81
 Balasco, D. 54
 Balbo, S. 43
 Baldanti, F. 81
 Baldoli, C. 35
 Bandini, J. 61, 137
 Barabino, P. 18
 Baraldi, E. 2, 72
 Barbanera, Y. 127
 Barbarito, G. 117
 Barberi, W. 61
 Barbieri, M. 72
 Barcellini, W. 35, 37
 Barco, S. 19
 Bardini, M. 119
 Baricco, M. 44
 Barisone, E. 1, 47, 51, 60, 65, 66, 67, 131
 Barone, A. 31, 39, 41, 51, 67, 70
 Barone, E. 82
 Baronio, B. 110
 Barra, S. 81
 Barresi, S. 123
 Barzaghi, F. 37, 130
 Barzanò, E. 5, 22, 91
 Basso Ricci, L. 130
 Basso, E. 14
 Basso, G. 2, 9, 35, 37, 50, 55, 56, 57, 63, 71, 72, 74, 116, 120, 121, 122, 129, 130, 131, 135, 136, 137
 Basso, S. 64, 81
 Bava, C. 19, 25
 Bazzano, D. 73
 Beaupain, B. 8
 Beccaria, A. 34, 39, 44, 46, 88, 90
 Becher, J. 132
 Bedini, G. 128
 Beghin, A. 127
 Beghini, C. 103
 Beier, F. 125
 Belardinilli, T. 115, 116, 124, 134
 Bellagamba, O. 18

- Bellanne Chantelot, C. 8
Bellia, F. 30, 84
Belotti, T. 6, 77
Beneduce, G. 48, 49
Beneforti, L. 118
Benetton, M. 122, 135, 137
Berchicci, L. 127
Berenzi, A. 109
Bergadano, A. 102
Bergamaschi, L. 5, 15, 22
Bergami, E. 81
Bergamo, C. 2, 72
Bernardinello, G. 69
Bernardo, M.E. 35, 36, 37, 124
Bernasconi, S. 59, 64, 67
Bertaina, A. 117
Bertaina, V. 9, 124
Bertin, D. 14, 73
Bertini, V. 36
Bertolini, P. 26, 53, 133
Bertolotti, M. 25
Bertoni, E. 36, 41, 90
Bertuccio, N. 51
Bertuccio, S.N. 49, 61, 117, 118, 136
Bertuna, G. 28
Bertuna, O. 84
Bettini, L. 60, 76
Biagi, E. 77, 117
Bianchi, M. 48, 133
Bianchi, P. 35, 43
Bianchi, S. 100
Bianchini, F. 110
Biasucci, G. 38
Biddeci, G. 29, 55, 56, 65
Bien, E. 17
Bierings, M. 8
Bifano, D. 83
Biffi, A. 37
Binatti, A. 134
Bini, I. 28, 66
Biondi, A. 2, 56, 72, 101, 117, 118, 119, 121, 128, 129, 135
Bisio, V. 122, 135, 137
Bisogno, G. 7, 12, 16, 17, 29, 91, 129, 134
Bjerke, L. 119
Blazina, M. 74
Bocchieri, E. 11, 83
Boffa, I. 5, 52, 123
Boghen, S. 38, 64, 76, 81
Boisson, B. 130
Bolasco, G. 21
Bolda, F. 127
Boldrini, R. 25
Bombarda, L. 85
Bomben, F. 80, 102, 104
Bona, F. 25
Bonaccorso, P. 121, 126, 127, 133
Bonalumi, G. 103
Bonanomi, S. 31
Bonazza, C. 85
Bonetti, F. 26, 82
Bonichini, S. 57
Bonifazi, F. 71
Bonini, F. 14
Bonvini, P. 134
Borella, G. 122, 137
Borrelli, M.A. 64, 92
Borrometi, F. 22, 86
Bortolozzi, R. 50, 131
Bortoluzzi, S. 120, 134
Boscarol, G. 31
Boschi, R. 29
Bosco, G. 56
Bosco, M.C. 120
Boselli, G. 41
Bossù, G. 71, 77
Botta, D. 111
Bottazzi, B. 128
Bottigelli, C. 100
Bottino, C. 132
Boult, J. 119
Bourdeaut, F. 22
Bousfiha, A. 130
Bozzola, M. 126
Bracchi, M. 2, 72
Breggiè, S. 72
Brescia, L. 9
Bresolin, S. 50, 118, 120, 121, 130, 131
Bridges, L.R. 119
Brighenti, M. 6
Brigida, I. 130
Brigidi, P. 77
Brivio, E. 58, 59, 60, 67
Broggi, C. 103, 109
Brummendorf, T. 125
Brunetti, G. 108
Brunetto, M. 59
Bruschi, M. 19
Bruzzi, P. 34
Buchini, S. 102
Buffardi, S. 9, 48, 49, 53, 131, 133
Buldini, B. 55, 63, 129, 135, 136, 137
Burchill, S.A. 120
Burford, A. 119
Burnelli, R. 26, 39, 45, 48, 70, 133
Bustamante, J. 130
Buttarelli, F.R. 26
Buzzaccarini, M.S. 98
Bystry, V. 135
- C**
Cacchione, A. 115
Caggiari, L. 133
Cagliostro, D. 108
Caini, M. 27
Caito, G. 70
Calbi, V. 35, 36, 37
Caliogna, L. 126
Calisti, A. 22
Calore, E. 71
Calvillo, M. 34, 37, 39, 41, 42, 44, 46, 90, 125
Calza, S. 101
Calzatini, F. 37
Cambot, M. 49, 117

- Camelio, A. 74
 Camera, A. 5, 123, 124
 Camera, F. 80, 89
 Cammelli, S. 78
 Camodeca, R. 41
 Campanelli, A. 21
 Campeggio, M. 130
 Campello, S. 132
 Campione, G. 100
 Campora, S. 91
 Canarutto, D. 35, 36, 37
 Candela, M. 77
 Canepari, M.E. 111
 Canesi, M. 68, 103, 109
 Canete, A. 120
 Cangelosi, D. 120
 Cangemi, G. 19
 Caniglia, M. 50, 127
 Cannata, E. 30, 84, 121, 126, 127, 133
 Cannavò, L. 13, 33
 Cano, M.C. 87
 Cantarini, M.E. 20, 21, 24, 77
 Caorsi, R. 40, 130
 Capaci, B. 76
 Capasso, M. 83, 84, 125
 Capasso, P. 130
 Capasso, R. 23, 54, 74, 86, 88, 91
 Capecechi, G. 27
 Capolino, R. 76
 Capolsini, I. 50, 127
 Caponegro, P. 109
 Capozza, M.A. 21, 22, 110
 Cappabianca, S. 11
 Cappellari, A. 2, 72
 Cappelli, C. 14, 85, 94
 Cappelli, E. 34, 41, 42, 46
 Cappuzzello, C. 117
 Caprino, D. 18
 Capuano, C. 110
 Capuzzo, G. 50, 130
 Cara, L. 89
 Carai, A. 5, 115, 119
 Carboni, M. 43
 Cardarelli, L. 10, 57, 58
 Cardinale, A. 125
 Carella, M. 51, 77
 Carfagnini, F. 77
 Carlini, B. 120
 Carlomagno, S. 52
 Caroleo, A. 7, 20, 25
 Caroleo, P. 108
 Carpino, L. 91
 Carrà, A.M. 38
 Carra, F. 27
 Carracchia, G. 38, 42, 127
 Carraro, E. 9, 53, 74, 120, 131
 Carta, R. 15
 Caruana, I. 5, 115, 116, 124, 132, 134
 Caruso, M. 30
 Caruso, S. 5, 52, 123, 124
 Carvalho, D. 119
 Casadio, E. 70
 Casalaz, R. 72
 Casale, F. 11, 12, 53, 83, 132
 Casale, M. 32, 39
 Casanova, J.L. 130
 Casanova, M. 5, 22, 23
 Casazza, C. 64
 Casazza, G. 59, 66, 67
 Cascino, P. 126
 Casini, T. 1, 39, 44, 46, 48
 Casiraghi, G. 23
 Casiraghi, M. 37, 107
 Casolino, M. 60, 64, 92
 Castagna, A. 36
 Castagnaro, L. 37
 Castagnola, E. 55, 90
 Castellano, A. 18, 26, 120, 132
 Castelli, I. 59, 79
 Castori, M. 92
 Castriconi, R. 132
 Catapano, L. 89
 Catenacci, L. 81
 Cattaneo, L. 2, 72
 Cattelan, M. 74
 Catuogno, G. 23
 Cavagnero, F. 65, 136
 Cavallaro, E. 9
 Cavalleri, L. 45
 Cavallero, A. 59
 Cazzaniga, G. 49, 64, 118, 119, 121, 129, 135
 Ceccherini, I. 46
 Cecconi, F. 132
 Cecinati, V. 26, 70
 Celentano, L. 22, 86
 Cellini, M. 17, 26, 34, 54, 67, 70, 87, †94
 Cerri, C. 127
 Ceruti, T. 1, 60
 Cervellera, M. 47, 62, 63
 Cesari, M. 29
 Cesaro, S. 26, 41, 50, 51, 53, 67, 70, 76, 77
 Cesen, M. 17
 Chandler, C. 119
 Cherubini, C. 103
 Chi, S. 22
 Chiaravalli, S. 5, 15, 22
 Chiarella, D. 108
 Chiocca, E. 44, 46
 Chiocchetti, A. 41
 Chistolini, A. 61
 Ciabatti, G. 103, 109
 Ciaralli, I. 99, 100, 104, 110
 Cicalese, M.P. 35, 36, 37, 130
 Ciceri, F. 37, 124
 Ciliberti, A. 60, 64, 92
 Ciliento, G. 99, 100
 Cimmino, F. 125
 Cinalli, G. 17
 Cirillo, D.M. 36
 Cirillo, T.R. 80, 102, 104
 Cirillo, V. 91, 134
 Ciullini, P. 72
 Clarke, M. 119
 Clawson, A. 22

- Clerici, C. 23
 Clerici, P. 127
 Clerico, A. 26
 Coassin, E. 80, 102, 104
 Cocchiola, S. 66
 Coccia, P. 29
 Cocciolo, A. 82, 93
 Coccoli, L. 28, 59
 Colantonio, E. 43
 Colavero, P. 82
 Colecchia, A. 71
 Coliva, T. 79
 Collini, P. 15
 Colombatti, R. 2, 35, 37, 39, 72
 Colombini, A. 1, 51, 59, 60, 65, 67, 76, 131
 Colombo, S. 28
 Comini, M. 127
 Comoli, P. 2, 64, 81, 82, 116
 Compagno, F. 64, 81
 Concolino, D. 75
 Coniglio, M.L. 17, 54
 Conoscitore, M. 64, 92
 Consarino, C. 75, 135
 Consiglieri, G. 35, 37
 Consiglio, F.R. 60, 92
 Consiglio, M.R. 64
 Consolandi, C. 77
 Conte, M. 6, 19, 20, 28, 90
 Conter, V. 1, 47, 51, 60, 65, 67, 68, 121, 129, 130
 Contin, A. 74
 Coppadoro, B. 129
 Coppo, M. 72
 Corazza, F. 37
 Cordaro, E. 111
 Corongiu, F. 89
 Corrias, M.V. 120, 132
 Cortese, G. 120
 Corti, L. 98
 Corti, P. 2, 72
 Cortina, I. 38
 Corvò, R. 81
 Costagliola, G. 59
 Cox, M.C. 5
 Cozza, R. 16, 25
 Cozzi, D.A. 85, 92
 Crescenzi, N. 41
 Cricri, G. 128
 Cricri, G. 56
 Crippa, S. 124
 Cristantielli, R. 116, 124, 134
 Croce, S. 126
 Crocoli, A. 25
 Crotti, A. 103
 Cruz, O. 119
 Cuccia, F. 54, 86, 87
 Cucculelli, D. 110
 Cuccurullo, R. 13, 36, 136
 Curto, P. 108
- D**
- D'Acunzo, P. 132
 D'Alba, I. 29
 D'Amelio, L. 55
 D'Amico, G. 56
 D'Amico, G. 118, 128
 D'Amico, S. 28, 48, 84
 D'Amore, E.S.G. 120, 131
 D'Angelo, P. 7, 26, 28, 55
 D'Angelo, V. 53
 D'Antiga, L. 45
 D'Ippolito, C. 3, 26, 79, 90
 Da Rin Della Mora, R. 101
 Da Ros, A. 137
 Daigle, S. 22
 Dalla Barba, B. 2, 72
 Dallavilla, C. 41
 Dallorso, S. 18
 Dander, E. 56, 118, 128
 Daniele, R. 70
 Daniele, R.M. 62, 63
 Darin, S. 37
 Darzentas, N. 135
 Dastoli, G. 91
 De Angelis, B. 52, 115, 116, 123, 124
 De Angioletti, E. 49
 De Anseris, A.G. 31
 De Bernardi, B. 18, 26
 De Biasi, M. 102, 104
 De Giacomo, C. 33
 De Giacomo, C. 33
 De Grazia, A. 14, 85
 De Gregorio, G. 86
 De Leonardis, F. 18, 26, 47, 62, 70, 93
 De Luca, F. 13, 33
 De Luna, E. 91
 De Majo, F. 27
 De Marco, E. 28
 De Marco, R. 41, 91
 De Martino, L. 17, 84
 De Matteo, A. 31
 De Nisi, M. 85
 De Pasquale, M.D. 16, 25
 De Re, V. 133
 De Santis, R. 60, 64, 92
 De Stefanis, C. 115, 134
 de Torres, C. 119, 125
 De Vitis, S. 82
 De Vito, R. 16, 128, 134
 De Zorzi, M. 133
 Deary, B. 7
 Decembrino, N. 76, 77
 Decorti, G. 131
 Degano, M. 130
 Deiana, M. 101
 Del Borrello, G. 44
 Del Bufalo, F. 115, 116, 124, 132, 134
 Del Fante, C. 82
 Del Giorno, G. 103
 Del Vecchio, G.C. 39
 Dell'Acqua, F. 79
 Demeca, A. 41, 91
 Desantis, R. 70
 Devalck, C. 17
 Devoto, M. 125

- Di Battista, P. 120, 131
 Di Bernardo, C. 79
 Di Cataldo, A. 7, 18, 20, 26, 28, 30, 84, 121, 126, 127, 133
 Di Cecca, S. 116, 123, 124
 Di Dato, R. 87
 Di Gangi, A. 64, 66
 Di Giannatale, A. 16, 25, 128
 Di Leo, K. 70
 Di Leone, L. 91
 Di Marco, F. 31, 48
 Di Martino, D. 40, 42
 Di Martino, M. 11, 53, 83
 Di Massa, L. 53
 Di Matteo, A. 36
 Di Natale, V. 20, 77
 Di Palma, A. 85
 Di Paola, A. 12
 Di Pinto, D. 11, 12, 53, 83
 Di Rocco, M. 34, 45
 Di Stefano, M. 35, 36
 Di Stolfo, G. 92
 Di Tullio, E. 111
 Di Virgilio, N. 27
 Diggiorgio, A. 45
 Diomedi Camassei, F. 115
 Dionisio, F. 130
 Diskin, S.J. 125
 Dobbs, K. 130
 Dodaro, N. 40, 91
 Dogana, L. 41
 Doglio, M. 35, 36
 Donà, G. 74
 Donada, A. 49, 117
 Donadieu, J. 8
 Dondero, A. 132
 Donnarumma, B. 36, 49, 54
 Donofrio, A. 54, 87
 Donofrio, V. 17
 DuBois, S.G. 5
 Dufour, C. 8, 31, 34, 37, 39, 41, 42, 44, 46, 55, 90, 100, 125
- E**
 Ebb, D. 22
 Elia, C. 133
 Elliot, H. 7
 Ercolani, G. 68
 Erminio, G. 6, 18, 19, 26, 90
 Errico, M.E. 84
 Esposito, M. 72
 Eva, A. 120
 Evangelista, G. 54, 86, 87
- F**
 Facchini, E. 20, 21, 41, 77, 78
 Facchini, M. 37
 Faeq, V. 68
 Fagioli, F. 14, 28, 66, 73, 100, 136, 137
 Fagnani, A.M. 26
 Falcetta, F. 1, 60
 Fallati, A. 56, 128
 Famiano, S. 100
 Fanciullo, L. 93
 Faraci, M. 40, 42, 75, 77
 Farinasso, L. 43
 Farinetti, M. 100
 Farinha, N. 17
 Farruggia, P. 31, 32, 48, 53
 Faruggia, P. 120
 Favre, C. 8, 44, 48, 54, 66, 67
 Favre, F. 65
 Fazal Salom, J. 119
 Fazio, G. 119, 121, 135
 Fedeli, F. 33
 Fedeli, F. 33
 Fedrigo, F. 80, 102, 104
 Fellin, F. 81
 Fenicia, D. 109
 Fermo, E. 35
 Ferrara, E. 15, 85
 Ferrara, R. 49
 Ferrarese, M. 72, 73
 Ferrari, A. 5, 11, 23
 Ferrari, G. 124
 Ferrari, P. 103
 Ferretti, E. 6, 117
 Ferrigno, N. 86
 Ferroni, S. 55
 Ferrua, F. 35, 36, 37
 Ferrucci, V. 16
 Ferulli, F. 2, 116
 Festi, D. 71
 Filippini, B. 39
 Filocamo, M. 45
 Filosco, F. 30
 Finocchi, A. 31
 Fiore, M. 137
 Fioredda, F. 8, 31, 34, 39, 41, 44, 46, 88, 90, 125
 Fiori, R. 37
 Fiorini, P. 44
 Fiscon, S. 72
 Foà, R. 10, 57, 58
 Fofana, M. 119
 Foglia, C. 45
 Fois, M. 23, 24
 Folsi, V. 38, 39, 41
 Folsi, V.M. 36, 90
 Fondi, S. 99, 104, 110
 Ford, A. 118
 Formicola, D. 125
 Fornaciari, C. 101
 Fossati, C. 37
 Fotzi, I. 44, 46
 Fouladi, M. 22
 Franca, R. 131
 Francescato, S. 35, 63, 136
 Franceschetto, L. 80, 102, 104
 Franco, J.L. 130
 Frasson, C. 50, 63, 131
 Fresia, N. 102
 Frittoli, M. 37
 Fruci, D. 120
 Fumagalli, F. 35
 Fumagalli, L. 67

G

- Gabelli, M. 71
Gaffo, E. 120
Gaipa, G. 129
Galaverna, F. 9, 134
Galbiati, M. 121
Galea, E. 75
Galeazzi, P. 109
Galimberti, D. 27
Gallara, V. 111
Galleni, B. 90
Gallo, V. 31, 35, 36
Gamba, S. 18
Gambale, A. 83, 84
Gangi, G. 30
Garaventa, A. 7, 9, 18, 19, 20, 25, 48, 53, 120, 131, 132
Garbin, A. 120, 131
Garetto, G. 56
Garrè, M.L. 81
Gaspar, B. 8
Gaspari, S. 56
Gasparini, R. 72
Gattillo, S. 37
Gattorno, M. 40, 130
Gattuso, G. 15, 22
Gayron, M. 7
Gazzola, L.E. 84
Gelli, M.G. 44
Gelsomino, A. 54, 74
Gemmati, D. 63
Genovese, E. 16
Genovese, S. 76
Gentile, C. 74
Gentile, G. 108
Gentilini, M. 85
Geranio, G. 55, 56
Germano, G. 63
Gesualdo, L. 70
Geuna, T. 25
Ghilardi P. 99
Ghilardi, R. 31
Ghirelli, A. 98
Giachetti, E. 44
Giagnuolo, G. 47, 48, 49
Gaimo, M. 34
Giallongo, A. 30
Giangaspero, F. 6
Giannelli, F. 81
Giannelli, S. 130
Giardino, S. 40, 42, 75
Gigante, M. 80
Gigliotti, A. 28
Gigliotti, A.R. 6, 26, 90
Gioia, A. 86
Giona, F. 10, 39, 57, 58, 61
Giordano, F. 70
Giordano, L. 90
Giordano, P. 31, 39, 93
Giorgiani, G. 2
Giraldi, E. 9, 45
Giraud, S. 72
Giroladini, V. 103
Giroi, D. 75
Giugiaro, E. 72
Giugno, C. 74
Giuliano, M. 43
Giulietti, G. 23, 24
Giustini, S. 15
Gjergji, M. 99
Glosli, H. 17
Gobbi, S. 29
Gorello, P. 127
Gorgoglione, S. 60
Gorio, C. 36, 38, 39, 41, 90
Gotti, G. 82
Gralanda, C. 128
Grande, E. 27
Grassi, M. 26, 63, 70, 93
Graziani, D. 93
Greco, D. 107
Gregnanin, M. 64
Grieco, A. 88
Grifoni, D. 118, 136
Grigoletto, V. 17
Grillo, M.F. 129
Grioni, A. 135
Grossi, A. 46
Grosso, M. 43
Grosso, S. 27
Grotto, P. 74
Guadalupe Algueira, S. 109
Gualdiero, G. 11, 83
Guarina, A. 32, 48, 55
Gueci, M. 86
Guercio, M. 5, 52, 123, 124
Guglielmucci, D.F. 27
Gulic, T. 128
Gurdo, G. 127
Gurrado, A. 64
Gusinu, M. 81

H

- Hadjistilianou, T. 27
Hagedoorn, R.S. 5
Hargrave, D. 22
Haupt, R. 1, 18, 26, 28, 90
Heemskerk, M.H.M. 5
Ho, P. 22
Hongeng, S. 7
Hotman, D. 68

I

- Iachelli, V. 121, 126, 127, 133
Iacobucci, T. 110
Iacovino, C. 15
Iannotta, A. 53
Indio, V. 24, 51, 136
Indolfi, P. 11, 53, 83
Indraccolo, S. 50, 131
Ingaramo, C. 111
Inserra, A. 25
Iolascon, A. 125
Iozzi, L. 2, 116
Issekutz, A. 130

Issekutz, T. 130
Iughetti, L. 17, 34, 87
Iurilli, V. 18
Izquierdo Delgado, E. 119
Izzo, P. 43

J

Jakab, Z. 17
Jankovic, M. 101, 107
Jones, C. 119

K

Kalwak, K. 8
Karas Kuzelicki, N. 131
Kiren, V. 51, 67
Knoll, C.M. 8
Kolenova, A. 17
Konstantinov, D. 17
Koscielniak, E. 17
Koster, J. 125
Kwiatkowski, J.L. 7

L

La Cioppa, R. 70
La Rosa, M. 121, 126, 127, 133
La Spina, M. 30, 51, 67, 84
La Torre, F. 93
Laccetta, G. 59
Ladogana, S. 31, 47, 60, 64, 92
Laetsch, T. 22
Laetsch, T.W. 5
Lagalla, L. 52, 55, 85
Lanari, V. 76
Lanciotti, M. 8, 37, 41
Landi, E. 77
Landi, F. 55
Lanfranchi, A. 38, 127
Lanino, E. 40, 42, 75
Lanza, T. 31, 34, 41, 125
Laspina, M. 70
Latini, P. 100
Lavarello, C. 2, 116
Leardini, D. 51
Lebiu, M. 60
Lee, Y.N. 130
Legnani, E. 6, 20, 21, 51, 77
Legnani, E.L. 71
Lenta, E. 126
Leo, F. 73
Leoni, M. 40, 42, 75
Li Pira, G. 9
Libri, V. 70
Licciardello, M. 30, 84
Lipparini, M. 78
Ljungman, P. 8
Lo Nigro, L. 1, 30, 47, 53, 60, 84, 121, 126, 127, 133, 136
Lo Re, V. 69, 79, 89
Lo Verso, C. 52, 55, 85
Lobello, C. 40, 91
Locatelli, A. 60, 64, 92
Locatelli, F. 2, 6, 7, 9, 16, 47, 48, 49, 52, 56, 61, 76, 77, 115, 116, 117, 119, 121, 122, 123, 124, 132, 134, 135, 136, 137

Locatelli, G. 103
Loddo, S. 76
Lodi, M. 34
Loffredo, G. 36
Loffredo, S. 73
Loizzo, V. 17, 87
Lombardo, A. 130
Lombardo, G. 30
Lomiento, M. 70
Lonetti, A. 61
Longhi, A. 29
Longo, D. 108
Longo, G. 63
Longo, L. 72, 73
Lonigro, L. 137
Lopez, C.K. 49, 117
Lopez, R. 17
Lord, C. 119
Lordier, L. 49, 117
Lorenzi, I. 18
Lorioli, L. 37
Lovisa, F. 9, 120, 131
Luca, N. 54
Lucaccioni, L. 34
Luciano, A. 111
Luksch, R. 7, 23, 120, 132
Luti, L. 28, 31

M

Maccario, R. 2, 116
Mackay, A. 119
Macri, M. 109
Macy, M. 22
Madarena, E. 40, 91
Maddaloni, C. 44
Madeo, A. 34
Maffei, M. 3, 96
Maggio, A. 60, 64, 92
Maggiore, R. 34, 44, 46
Maglia, O. 129
Magnani, C.F. 116
Magnasco, A. 19
Maiello, A. 81
Mainardi, C. 71
Maisto, G. 49
Majolino, I. 68
Makin, G. 22
Malaspina, F. 10, 57, 58, 61
Maltese, A. 126
Manca, R. 53
Mandaglio, R. 31
Mandelli, N. 103
Mandeville, H.C. 119
Manfredini, L. 18
Mangia, C. 111
Manilia, F. 14
Mantelli, M. 126
Mantovani, A. 128
Manzitti, C. 1, 19, 20
Marcello, A. 37
Marchina, E. 36
Marcus, N. 130

- Margol, A. 22
Mariani, A. 46, 55
Mariani, S. 61
Mariano, L. 111
Marimpietri, D. 120
Marin, C. 37
Marino, N. 129
Marinoni, M. 67, 93
Mariotti, I. 17, 87
Mariotto, E. 120
Maris, J.M. 125
Mariutti, G. 80
Marktél, S. 124
Marra, N. 31, 36, 49
Marras, C.E. 119
Marshall, L.V. 119
Martella, M. 2, 35, 72
Martelossi, S. 74
Martin, A.J. 119
Martini, A. 94
Martini, A.L. 87
Martino, A. 29
Martire, B. 8, 31, 47, 62
Maruzzi, M. 60, 64, 92
Marzollo, A. 35, 55, 71
Mascarin, M. 48, 80, 102, 104, 133
Masera, N. 2, 39, 72
Masetti, R. 6, 20, 21, 49, 51, 61, 71, 77, 95, 117, 135, 136, 137
Massa, M. 126
Massa, V. 135
Massano, D. 53, 74
Massariello, P. 37
Massaro, M. 70
Massei, M.S. 50
Massimino, M. 23
Massirio, P. 25, 26
Mastrandrea, C. 70
Mastrangelo, S. 21, 22, 26, 43
Mastrodicasa, E. 31, 41
Mastroianno, S. 92
Mastronuzzi, A. 6, 25, 115, 119, 128
Matta, G. 44
Matteo, C. 1, 60
Mattiucci, C. 14, 15
Maurizi, P. 21, 22
Mauro, R. 6
Mazanek, P. 17
Mazzi, B. 130
Mazzocco, K. 120
Mazzone, R. 43
McCowage, G. 22
Meazza, C. 23
Mecca, S. 119
Mecucci, C. 127
Melchionda, F. 20, 21, 23, 24, 26, 70, 77, 78, 89, 137
Meli, M. 28, 30
Melone, M. 104
Menchini, C. 59
Menconi, M. 59, 65, 66
Meneghello, L. 84
Menna, F. 32, 36
Menna, G. 36, 44, 49, 135
Menni, F. 45
Menoni, S. 1
Mercher, T. 49, 117
Merli, P. 9, 77, 117, 124, 134, 135
Merlini, G. 126
Messelodi, D. 118, 136
Miano, M. 32, 34, 39, 41, 42, 44, 46, 125
Micalizzi, C. 1, 34, 37, 39, 44, 46, 47, 55, 60, 88, 122, 125
Michev, A. 38
Micozzi, A. 61
Miele, E. 5, 119
Migliavacca, M. 35, 36, 37
Miglione, L. 26, 60, 64, 92
Migliorino, G. 58, 59
Mikaev, A. 82
Milani, G. 50, 130
Milani, P. 126
Milani, R. 37
Milano, G.M. 9, 12, 25, 76, 128
Milito, G. 90
Mina, T. 51, 64, 67
Minasi, S. 26
Minervini, M. 64
Miniero, R. 37
Minuzzo, S.A. 50, 130
Miraglia, E. 15
Miraglia, V. 30, 84
Miranda, E. 80, 89
Moiola, L. 35
Moletti, M.L. 10, 57, 58, 61
Molinari, V. 119
Molinaro, D. 76
Mollace, M.G. 14, 15
Moncada Velez, M. 130
Mongiovi, I. 52, 85
Monje, M. 119
Monno, V.A. 62, 63, 93
Montagna, D. 2, 116
Montecchini, O. 131
Montero Carcaboso, A. 119
Montini, E. 2, 116
Moore, A.S. 119
Mora, J. 119
Morabito, E. 111
Morandi, F. 132
Morano, S.G. 61
Morello, W. 45
Moretta, A. 2, 52, 64, 116
Moretta, L. 52
Moretti, A. 93
Morganti, A.G. 78
Morini, M. 20, 120
Morosi, C. 15
Morra, I. 14
Morreale, A. 38, 42
Morri, G. 73
Morri, M. 72
Mosa, C. 31, 32, 48, 52, 55, 85
Moseley, A. 5
Motta, M. 31, 32

Muccioli Casadei, G. 49
 Muggeo, P. 47, 51, 61, 62, 63, 67, 70, 133
 Muggeo, V. 63
 Munaretto, V. 35, 37
 Mura, R. 9, 48, 51, 53, 60, 67, 70, 89, 131
 Mura, R.M. 47
 Muraca, M. 1, 96
 Mussa, B. 111
 Mussolin, L. 9, 53, 120, 131, 133

N

Nantron, M. 19
 Napoli, G. 54
 Nardella, M. 69
 Nardi, M. 28, 39
 Naselli, F.G. 18
 Natile, G. 70
 Neglia, R. 54
 Negri, C. 103
 Neri, D. 70
 Neri, M. 40, 91
 Nicastro, E. 45
 Nichelli, F. 101
 Nicolardi, A. 26, 63
 Nizzaro, M. 98
 Nonnis, A. 26, 89
 Notarangelo, L.D. 3, 31, 36, 39, 40, 41, 47, 79, 130
 Nova, B. 103
 Novelli, A. 76, 123, 128
 Novielli, C. 61, 62, 70, 93
 Nuvolone, M. 126
 Nysom, K. 22

O

Ognibene, M. 20
 Olaciregui, N. 119
 Olcese, R. 75
 Oleaga Quintas, C. 130
 Olianti, C. 87, 94
 Oliva, C. 30
 Oltolini, C. 36
 Onofrillo, D. 31, 53
 Opocher, E. 16
 Oprandi, D. 36
 Or, R. 8
 Orbach, D. 17
 Orlando, D. 5, 52, 123
 Orlando, S.M. 10, 57, 58
 Orlando, V. 76
 Orsini, N. 72
 Österlundh, G. 17
 Othman, D. 68
 Ozturk, G. 8

P

Pacifico, R. 31
 Pacilli, A. 58
 Padrin, D. 135
 Paganetti, V. 70
 Paganin, M. 63, 129
 Pagano, F. 15
 Pagliara, D. 9

Paiano, M. 14, 26, 85
 Paioli, A. 29
 Palazzi, G. 34, 87
 Palermo, A.F. 41
 Palladini, G. 126
 Palladino, V. 61, 62, 93
 Pallotti, F. 15
 Palma, L. 82
 Palmentieri, B. 13, 22, 54, 80, 88, 89, 91
 Palmeri, A. 86
 Palmerini, E. 29
 Palmi, C. 118, 119, 121
 Palmieri, V. 26, 47, 61
 Palmisani, E. 34, 39, 41, 44, 46, 125
 Palumbo, G. 10, 57, 58
 Palumbo, M. 23, 54, 80, 89, 91
 Palumbo, P. 92
 Paluzzi, I. 100, 104
 Pancaldi, A. 17, 87
 Pancheri, S. 85
 Pancrazzi, A. 10
 Pantaleo, F. 111
 Panzeri, D. 72
 Panzetti, V. 103
 Papa, A. 53
 Papaleo, T. 6
 Parasole, R. 1, 36, 47, 49, 51, 65, 67
 Paris, S. 36
 Parodi, S. 132
 Parola, F. 43
 Parrinello, A. 100
 Pascale, S. 53
 Passariello, A. 83
 Passaro, E. 76
 Patanè, F. 30
 Patanella, I. 53
 Paturzo, M.G. 69
 Pavesi, L. 130
 Paviglianiti, A. 9
 Pears, J. 119
 Pecora, G. 30
 Pedetti, V. 14, 15
 Peffault De Latour, R. 8
 Pegoraro, A. 39
 Pellegatta, F. 102, 107
 Pellegrini, C. 72
 Pellegrini, L. 110
 Pellegrino, P. 66
 Pellicori, F. 15
 Peluso, F. 109
 Pemberton, H. 119
 Pennino, F. 16
 Peranzoni, M. 72
 Peretta, P. 14
 Perez Martinez, A. 50
 Pericoli, R. 54
 Perillo, T. 26, 62, 70
 Perla, G. 64
 Perna, A. 72
 Perotti, C. 64, 82
 Perrone, A.L. 94
 Perrone, S. 41

- Perrotta, S. 11, 32, 39, 53, 83
Perruccio, K. 50, 70, 76
Pession, A. 6, 20, 21, 23, 24, 45, 48, 49, 51, 61, 69, 70, 71, 76, 77, 78, 79, 89, 95, 117, 118, 136, 137
Petretto, A. 19, 117
Petris, M.G. 70, 74
Petrone, A. 84
Petroni, V. 29
Petruzzello, F. 13, 36, 47, 48, 49, 60
Pettenazzo, A. 74
Pettoello Mantovani, M. 64, 92
Peyvandi, F. 46
Pezzolo, A. 20, 120
Pezzulla, A. 30, 34, 39, 44, 46, 88, 90, 125
Piana, R. 66
Pianezzi, S. 110
Piazzalunga, M. 103
Pica, A. 53
Picazio, S. 69
Piccioni, F. 104
Picco, P. 130
Piccolo, C. 67, 93
Picone, F. 72
Pierani, P. 9, 26, 29, 47, 122
Pierobon, M. 11
Pierri, F. 8, 34, 37, 39, 42, 44, 46, 88, 90, 125
Piffer, S. 85
Pigazzi, M. 63, 122, 135, 136, 137
Piglione, M. 9, 53, 120
Pignataro, P. 125
Pillon, M. 9, 31, 48, 53, 57, 71, 74, 120, 131, 133
Pinazza, M. 50, 131
Pini, C.M. 28, 64, 66
Pintabona, V. 90
Pinto, A. 13, 54, 88, 91
Pinto, N. 22
Pisani, I. 64
Pistilli, R. 110
Pitisci, A. 124, 134
Pitta, F. 109
Pittorru, G. 72
Piu, P. 100
Pizzato, C. 74
Pizzi, M. 131
Pjetraj, D. 29
Po, A. 5
Podda, M. 18, 23, 26, 28
Polato, K. 122, 135, 137
Polito, V.A. 116, 124
Polleri, G. 39, 88, 90
Pollio, G. 31
Pomicino, L. 70
Pontesilli, S. 35
Ponzoni, M. 132
Popov, S. 119
Porcù, E. 50, 120, 131
Porretti, L. 31
Porta, F. 3, 36, 38, 39, 41, 42, 66, 79, 90, 96, 127
Portale, F. 56, 128
Porter, J. 7
Pota, E. 11, 12, 26, 53, 83
Pourtsidis, A. 17
Pozzoli, J. 103
Predieri, B. 34
Presicce, C. 10, 57, 58
Prete, A. 6, 20, 21, 23, 24, 49, 51, 69, 70, 71, 77, 78, 79, 89, 117, 137
Primiceri, G. 70
Procaccini, E. 11
Provenzi, M. 1, 18, 26, 45, 48
Pruneri, C. 103
Prunotto, G. 35, 36, 37
Puccio, G. 31, 48, 52
Pugliese, G. 91
Puglisi, F. 28
Puglisi, I. 69, 79, 89
Puma, N. 5, 15, 22
Punzo, F. 12, 32
Putti, M.C. 47, 51, 55, 56, 57, 65, 67, 71, 122, 136
Puzone, S. 43
- Q**
Quagliariello, R. 74
Quaglietta, L. 12, 16, 84
Quintarelli, C. 6, 52, 115, 116, 123, 124
- R**
Rabusin, M. 26, 28, 60, 131
Raiola, G. 130
Ramenghi, U. 31, 41
Ramirez Santiago, A. 7
Rampelli, S. 77
Ranieri, A. 108
Rascon, J. 17
Rasko, J.E.J. 7
Raslova, H. 49, 117
Rasool, L. 68
Raspanti, C. 29
Ravaioli, F. 71
Recchiuti, V. 72
Rechnitzer, C. 17
Recupero, S. 36, 37, 82
Recupero, S., 35
Repetto, O. 133
Riccardi, F. 100
Ricci, E. 37, 75, 125
Ricci, F. 72, 73
Ricciardi, C. 107, 108
Ricerca, B.M. 43
Riefolo, A. 70
Riello, F. 129
Rigamonti, S. 121, 135
Rinelli, M. 128
Rivalta, B. 20, 21, 23, 24, 77
Rivis, S. 124
Rizzari, C. 1, 47, 56, 60, 67, 79, 91, 135, 136, 137
Rizzato, L. 72
Rizzello, R. 85
Rizzo, C. 108
Rizzo, L. 10, 57, 58, 61
Robinson, G. 22
Robinson, S. 119
Robustelli, G. 67, 93
Roche, M. 22

- Rodstrom, J. 22
 Roganovic, J. 17
 Romano, G. 41
 Romano, A. 16
 Rombi, B. 23, 24, 78, 89
 Ronchi, L. 23, 24, 78
 Rondelli, R. 6, 20, 21, 23, 71, 77
 Rosa, C. 91
 Rosola, F. 112
 Rossella, V. 124
 Rossi, B. 29
 Rossi, C. 91
 Rossi, E. 93, 134
 Rossi, F. 11, 12, 32, 48, 53, 72, 73, 83
 Rossi, M. 59
 Rossi, M.C. 66
 Rossi, S. 69, 79, 89
 Rota, E. 99
 Rotiroti, M.C. 116
 Rotulo, A. 34, 39, 44, 46, 88, 90
 Rotunno, G. 57
 Rovelli, A. 58, 59, 68, 97
 Rubei, D. 100
 Ruberto, E. 83, 84
 Ruggeri, A. 9
 Ruggero, L. 70
 Ruggieri, M. 28
 Ruggiero, A. 12, 21, 22
 Ruoppolo, E. 49
 Ruotolo, S. 7, 26, 83, 84
 Russo, B. 40, 41, 128
 Russo, D. 52
 Russo, G. 8, 28, 30, 31, 32, 39, 45, 84, 121, 126, 127, 133
 Russo, I. 16, 25, 128
 Russo, L. 68, 109
 Russo, S. 76, 123
 Rutigliano, C. 70
- S**
- Sacco, M. 100
 Sada, E. 101
 Sadiq Sadiq, H. 109
 Saettini, F. 79
 Saggiomo, L. 23
 Sainati, L. 2, 35, 37, 39, 72
 Saitta, C. 119, 121, 135
 Sala, A. 9, 48, 120, 133
 Sala, S. 129
 Salfi, N.C.M. 24
 Salgado, C. 7
 Salomone, G. 30
 Samperi, P. 30, 39, 84, 127
 Santoleri, L. 37
 Santopietro, M. 10, 57, 58, 61
 Santoro, L. 7, 134
 Santoro, N. 26, 47, 48, 53, 61, 62, 63, 70, 93, 122, 136
 Santoro, V. 98
 Saracco, P. 44
 Sartirana, C. 130
 Sarzana, M. 72
 Sau, A. 48
 Sauer, M. 7
- Savino, A. 119
 Scala, S. 130
 Scalia, B. 30
 Scapinello, G. 129
 Scaramuzza, S. 124
 Scaringi, S. 100
 Scarparo, P. 136, 137
 Scarponi, D. 24, 68, 69, 73, 76, 79, 89
 Scarrone, S. 100
 Scarsella, M. 115
 Scarzello, G. 11, 98
 Scelsi, S. 101
 Schiavello, E. 23
 Schiavetti, A. 14, 15, 26, 85, 92
 Schiller, G.J. 7
 Schleef, J. 28
 Schleiermacher, G. 120
 Schumacher, F.R. 3
 Schumacher, R.F. 90
 Schwarz, M. 81
 Scicchitano, C. 108
 Scielzo, C. 130
 Scisciola, R. 100
 Scrignarò, M. 101, 107
 Segalerba, D. 120
 Seghesio, F. 111
 Selicorni, A. 135
 Sementa, A.R. 120
 Sensi, R. 72
 Sepe, G. 49
 Serafin, V. 50, 120, 130
 Serafinelli, J. 31
 Serano, G. 111
 Serena, T. 71
 Sereni, L. 130
 Sergi, L. 102
 Serravalle, S. 24, 49, 51, 117, 137
 Setola, E. 29
 Severgnini, M. 77
 Shukla, N. 22
 Sieni, E. 17, 46, 54
 Silvani, P. 37
 Silvestri, D. 1, 47, 51, 60, 65, 67, 121, 129
 Silvestri, L. 124
 Simoncini, D. 67, 93
 Simone, V. 82, 93
 Simula, L. 132
 Sinibaldi, M. 5, 52, 123
 Sironi, G. 15
 Sisinni, L. 50
 Sivori, S. 52
 Smaldone, C. 31
 Smith, O. 8
 Soma, R. 28
 Somech, R. 130
 Soncini, E. 38, 42, 127
 Songia, S. 135
 Sonzogni, A. 45
 Sorbara, S. 91
 Soresina, A. 3
 Sorrentino, S. 6, 18, 19, 25
 Spadea, M. 14

Spadini, S. 55, 56, 65
Sparber Sauer, M. 17
Sperli, D. 40, 91
Sperli, D. 41
Sperotto, F. 74
Spezia, E. 38
Spinelli, M. 101
Spirito, A. 60, 64, 92
Spreatico, F. 23
Stabile, G. 90
Stancampiano, M. 36
Stancampiano, M.R. 35
Stefanelli, E. 75
Stella, A. 6
Stellato, P. 32, 36, 49, 88
Stocchi, F. 10, 57, 58, 61
Stocco, G. 131
Storino, M.R. 43
Stranieri, L. 108
Strocchi, S. 118, 136
Strocchio, L. 40, 41, 76, 116, 134
Stroppiano, M. 45
Subbrero, M. 101
Sunol, M. 119
Suttle, B. 22

T

Taddia, A. 137
Tagarelli, A. 17
Tagliabue, P. 2, 72
Tamburini, A. 11
Tanzi, M. 2, 116
Tartaglia, M. 123
Tartaglione, I. 32
Tasso, E. 90
Tasso, G. 57
Taylor, K. 119
Te Kronnie, G. 118, 121, 129
Temelso, S. 119
Terella, S. 91
Terenziani, M. 23
Terranova, G. 54, 86, 87
Terranova, P. 34, 40, 41, 42
Teruzzi, E. 28
Tessarini, G. 90
Testi, A.M. 10, 47, 57, 58, 61
Testori, A. 125
Tettamanti, S. 117
Thompson, A.A. 7
Thrasher, A. 7
Thuret, I. 7
Tirino, V. 53
Tirtei, E. 18, 26, 28
Togni, B. 99
Tolva, A. 64
Tombolan, L. 134
Tondo, A. 7, 9, 26, 53, 87, 94, 131
Toni, F. 78
Tornari, E. 81
Tornesello, A. 82, 93
Tortora, C. 12, 32
Tovaglieri, N. 33, 45

Trafojer, U. 2, 72
Trambusti, I. 54
Traspedini, S. 100
Tredici, L. 110
Tregnago, C. 122, 135, 136, 137
Tremolada, M. 57
Trevor Briscoe, T. 79
Triarico, S. 21, 22
Tripodi, G. 19
Tripoli, A. 54, 86, 87
Trivelli, A. 19
Trizzino, A. 31, 32, 48
Troletti, D. 82
Tucci, F. 8, 31, 35, 36, 37, 46
Tumietto, F. 77
Tumino, M. 57, 71
Turatti, M.G. 111
Turin, I. 2, 116
Turrioni, S. 77

U

Uggeri, M. 2, 60, 72
Urbano, A. 101

V

Vagelli, G. 42
Vaidya, S. 119
Vainchenker, W. 49, 117
Vaksman, Z. 125
Valente, P. 16
Valenti, V. 54, 86, 87
Valenzise, M. 13
Vallero, S. 14
Valletta, S. 86
Valli, R. 110
Valsecchi, M.G. 1, 60, 121, 129, 130
Vankann, L. 125
Vannucchi, A.M. 10, 57, 58
Varesio, L. 120
Varonesi, A. 88
Varotto, E. 55, 56
Varotto, S. 57
Varrasso, G. 14, 15
Vassallo, E. 25, 100
Veltroni, M. 31, 44, 46
Vendemini, F. 77
Vendramini, E. 121
Venè, R. 46
Vennarini, S. 24, 78, 81
Venturelli, D. 34
Verardo, C. 101
Vercellati, C. 37
Vergine, G. 45
Verna, M. 58, 59, 68
Verrina, E. 19
Verroca, M. 90
Verzegnassi, F. 31
Vetrella, S. 18, 20, 28, 84
Vetro, M.R. 48
Veys, P. 8
Vezzulli, P. 35
Vianello, O. 101

- Viano, A. 44
Viarengo, G. 82
Villa, A. 130
Villani, P. 76
Vinci, M. 119
Vinti, L. 1, 9, 40, 41, 51, 53, 60, 67, 120, 124, 133
Viola, G. 2, 72
Viscardi, E. 7, 26
Visconti, G. 23
Volpi, S. 40, 130
- W**
Walters, M.C. 7
Ward, K.N. 50
Weber, G. 116, 124, 132, 134
Wetmore, C. 22
Wynn, R. 8
- Y**
Yannaki, E. 7
Yi, J. 22
- Z**
Zacharoulis, S. 119
Zama, D. 20, 21, 23, 24, 77, 78
Zamarchi, R. 134
Zambelli, M. 37
Zanardi, S. 8, 41, 125
Zanatta, A. 104
Zanazzo, G. 70
Zanazzo, G.A. 48
Zancan, S. 37
Zanchi, B. 70, 79
Zanetti, I. 129
Zangrando, A. 136
Zanon, C. 122
Zanta, D. 1
Zarola, G. 127
Zattarin, E. 74
Zecca, M. 1, 2, 38, 48, 53, 64, 76, 77, 81, 82, 116, 122, 126
Ziino, O. 47, 52, 55, 85
Zin, A. 7, 12, 129, 134
Zirilli, G. 13, 33
Zoccolillo, M. 130
Zollo, M. 17
Zorloni, C. 2, 72
Zorzetto, A. 102
Zorzoli, A. 117
Zsiros, J. 17
Zucchelli, M. 78
Zucchetti, G. 25, 73, 100
Zucchetti, M. 1, 60
Zucchi, M. 127
Zucchini, N. 58
Zunica, F. 31