



AIEOP

ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA
ONCOLOGIA PEDIATRICA

ABSTRACT BOOK

BOLOGNA
30 settembre
2 ottobre

Hotel Savoia Regency

2024

Con il contributo non condizionato di



XLIX
CONGRESSO
NAZIONALE
AIEOP

Patrocini



POLICLINICO DI **SANT'ORSOLA**



Consiglio Direttivo AIEOP

Presidente

Arcangelo Prete

Presidente Eletto

Angela Mastronuzzi

Vicepresidente

Roberto Luksch

Consiglieri

Marta Canesi

Raffaella Colombatti

Veronica Folsi

Rosamaria Mura

Elisa Tirtei



INDICE

MEDICI

Best five abstracts	1
Comunicazioni orali	5
Poster.....	11
Solo pubblicati	137

INFERMIERI

Comunicazioni orali	147
Poster.....	157



MEDICI - Best five abstracts

B01

GD2-CART01 PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI DI ETÀ PEDIATRICA AFFETTI DA NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO, RECIDIVATI/REFRATTARI

F. Del Bufalo¹, M.A. De Ioris¹, G. Del Baldo¹, F. Fabozzi¹, M. Sinibaldi¹, S. Di Cecca¹, V. Bertaina¹, R. Sborgia¹, G. Li Pira¹, G. Leone², S. Iacovelli³, M. Gunetti³, M.C. Garganese⁴, M.L. D'Andrea⁵, P. Tomà⁵, B. De Angelis¹, C. Quintarelli¹, F. Locatelli⁶

¹Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ²Servizio Trasfusionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ³Officina Farmaceutica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ⁴Medicina Nucleare E Imaging Funzionale Oncologico Avanzato, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ⁵Radiologia e Bioimaging, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ⁶Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

Il trattamento dei pazienti affetti da Neuroblastoma ad alto rischio (NB-AR) rimane insoddisfacente. L'immunoterapia con GD2-CART01 (GD2-CAR di III generazione - 4.1BB/CD28 - e gene suicida iC9) si è dimostrata un'opzione promettente per questi bambini. Riportiamo i risultati del nostro trial accademico e della coorte di espansione su GD2-CART01. Tra 01/2018 e 03/2024 sono stati trattati 49 bambini con malattia pluri-recidivata/refrattaria. La dose raccomandata (DR) identificata per la fase II e la fase di espansione è stata $10,0 \times 10^6$ CAR⁺-T/kg. In tutti i pazienti è stata prodotta la dose terapeutica. Il 75% (37/49) dei pazienti ha sviluppato sindrome da rilascio citochinico, di grado 3 in 1, trattata con tocilizumab. Otto pazienti hanno sviluppato neurotossicità, 4 di grado 3 (alterazione dello stato di coscienza severa e apnee centrali in 2/4 pazienti), che ha richiesto somministrazione di steroide e attivazione di iC9. La somministrazione di AP1903 ha determinato

rapida clearance delle cellule GD2-CART01 circolanti con pronta risoluzione del quadro clinico. Le cellule GD2-CART01 si sono espanse *in vivo*, raggiungendo un picco massimo nella seconda settimana dall'infusione ($56,5 \pm 15,22$ cellule CAR⁺/mcl) e persistendo in circolo fino a 54 mesi. Nella coorte di pazienti trattati alla DR con basso carico di malattia (SIOPEN score ≤ 7 , diametro massimo delle lesioni < 5 cm, infiltrazione midollare $\leq 50\%$), 26/32 pazienti (81%) hanno presentato risposta al trattamento, 12 ottenendo la remissione completa e 7 pazienti, trattati in *non-evidence of disease*, hanno mantenuto questo stato. Le sopravvivenze libera da eventi e globale a 5 anni in questa coorte di pazienti sono, rispettivamente, 69% e 60%. L'uso di GD2-CART01 in *setting* accademico è fattibile, sicuro ed efficace nel trattamento di pazienti affetti da NB-AR altamente refrattari. Specifiche e, talvolta, severe tossicità possono svilupparsi e sono controllate tramite l'attivazione di iC9. Una quota significativa di pazienti ha ottenuto un controllo tumorale mantenuto nel tempo.

B02

VALORE PROGNOSTICO DI BRAFV600E CIRCOLANTE IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS: UN PROGETTO MULTICENTRICO EUROPEO

L. Beneforti¹, A. Chinnici¹, M.L. Coniglio¹, P. Milne², S. Heritier³, C. Hutter⁴, A. Van Halteren⁵, R. Schwentner⁴, Z. Hélias-Rodzewicz³, I. Trambusti¹, F. Pegoraro¹, C. Van Den Bos⁵, M. Minkov⁴, J. Donadieu³, M. Collin², E. Sieni¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italy, ²Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK, ³Department of Pediatric Hematology and Oncology, Trousseau Hospital AP-HP - Sorbonne Université, Paris, France, ⁴Department of Pediatrics, St.

Anna Children's Cancer Research Institute (CCRI), Vienna, Austria, ⁵Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Netherlands

Scopo di questo studio è valutare il significato prognostico della mutazione *BRAF*^{V600E} circolante all'esordio e in risposta al trattamento in pazienti pediatrici con istiocitosi a cellule di Langerhans (ICL). La percentuale di mutazione è stata valutata su DNA libero circolante (ccf-DNA) e/o DNA genomico di cellule mononucleate isolate da sangue periferico (PBMC-DNA) mediante digital-droplet-PCR o PCR allele-specifica. Sono stati arruolati un totale di 270 pazienti da 5 laboratori del consorzio ECHO: Firenze, Newcastle, Parigi, Utrecht e Vienna. Tutti sono stati valutati all'esordio (T0) e 96 dopo 6 settimane di trattamento chemioterapico LCH-IV stratum I (W6). I test di validazione eseguiti nei centri partecipanti hanno mostrato lo stesso limite di sensibilità (LOD=0.01%). E' stata osservata una buona correlazione tra i livelli di *BRAF*^{V600E} misurati sui due substrati biologici (Pearson $r=0.7332$), con valori più elevati nel ccf-DNA vs PBMC-DNA ($p=0.0004$). La percentuale di mutazione è risultata associata all'estensione di malattia con livelli più elevati nei pazienti con malattia multisistemica e coinvolgimento di organi a rischio (ccf-DNA: $p<0.0001$, PBMC-DNA: $p<0.0001$). In tutti i pazienti, livelli più elevati di *BRAF*^{V600E} circolante sono risultati associati ad una inferiore sopravvivenza libera da eventi, EFS ($p<0.0001$). La variazione normalizzata dei livelli di *BRAF*^{V600E} (W6-T0/T0) ha rivelato una minore riduzione dei livelli di *BRAF*^{V600E} nel ccf-DNA (-56,88% vs -92,40%, $p=0.0275$) e nel PBMC-DNA (-67,46% vs -100%, $p=0.0329$) in pazienti con prognosi peggiore. In particolare, una riduzione superiore al 50% nel ccf-DNA e pari al 100% nel PBMC-DNA correla con una maggiore EFS. In conclusione, la determinazione di *BRAF*^{V600E} circolante all'esordio e dopo 6 settimane di trattamento nei bambini affetti da ICL ha valore prognostico e potrebbe fornire le basi per l'identificazione dei pazienti a maggior rischio di progressione/riattivazione che necessitano di una intensificazione terapeutica. L'incorporazione di questa analisi nel contesto dei prossimi studi terapeutici internazionali appare pertanto giustificata.

B03

DIVERSE MUTAZIONI DEL GENE NPM1 INFLUENZANO LA PROGNOSI NELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA: UNA COLLABORAZIONE INTERNAZIONALE TRA AIEOP-BFM E COG-SWOG

C. Tregnago¹, R. Ries², M. Benetton¹, T. Alonzo², N. Duployez³, E. Sonneveld⁴, J. Abrahamsson⁵, L. Fogelstrand⁵, N. Von Neuhoff⁶, H. Hasle⁷, D. Reinhardt⁶, S. Meshinchi², F. Locatelli⁸, M. Pigazzi⁹

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy, ²Translational Sciences and Therapeutics, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, USA, ³Hôpital Claude Huriez, Lille,

France, ⁴Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Netherlands, ⁵Institute of Clinical Sciences, Department of Pediatrics, Queen Silvias Childrens Hospital, Gothenburg, Sweden, ⁶Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital Essen, Essen, Germany, ⁷Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark, ⁸Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy, ⁹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università-Ospedale di Padova, Italy

Nella leucemia mieloide acuta (LMA), sono stati identificati diverse mutazioni del gene NPM1, chiamate tipo A, B, D e altre più rare. Nonostante i pazienti pediatrici affetti da LMA con mutazione di NPM1 isolata siano allocati al rischio standard, la sopravvivenza globale è ancora insoddisfacente. Lo studio multicentrico (AIEOP, BFM, ELAM02, NOPHO, DCOG, COG) ha raccolto dati provenienti da 393 esordi di LMA *de novo* e valutato l'impatto sulla sopravvivenza dei sottotipi mutazionali di 348 casi. Inoltre, 75 pazienti adulti con LMA (del gruppo SWOG) sono stati inclusi come coorte di validazione. Le analisi di sopravvivenza hanno mostrato che LMA con varianti di tipo A, B e rare hanno avuto prognosi favorevole, mentre quelle con tipo D hanno avuto un esito significativamente peggiore ($n=25$ tipo-D vs $n=223$ tipo non-D OS: 63 tipo-D vs 86% tipo non-D, $p=0.0053$) indipendentemente dalla presenza di FLT3ITD, dato confermato includendo anche i pazienti della coorte degli adulti. L'outcome non è risultato ascrivibile ad altri fattori prognostici noti (WBC, età, trapianto) né alla presenza di mutazioni su altri geni. L'analisi multivariata attribuisce alla variante tipo-D un significato prognostico indipendente (OS: hazard ratio 3, $p=0,005$). Focalizzandoci sulla variante tipo-D, sinonima della tipo-A, abbiamo osservato che il codone TGC (tipo-D) è definito ottimale cioè in grado di stabilizzare l'mRNA e facilitare la traduzione proteica. *In vitro*, abbiamo confermato che la variante tipo-D conferisce all'mRNA una maggior stabilità esitando in una maggiore espressione della proteina NPM1 mutata, sia su linee cellulari che su cellule primarie. Inoltre, l'analisi dell'espressione genica delle LMA-NPM1 tipo-D mostra 278 geni differenzialmente espressi correlati a un'aumentata attività e massa mitocondriale. Infine, questo studio ha portato all'identificazione di un sottogruppo di pazienti con LMA NPM1 mutati con prognosi sfavorevole, e suggerisce per tali pazienti una ridefinizione della classe di rischio.

B04

IDENTIFICAZIONE TRAMITE RNA-SEQ DI GENI DI FUSIONE NEI PAZIENTI CON LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA T (LAL-T) ARRUOLATI IN ITALIA NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2017

C. Saitta¹, N. Peccatori¹, A. Colombo¹, F. Colnaghi¹,

S. Rebellato¹, G. Gotti², N. Bertorello³, L. Lo Nigro⁴, F. Locatelli⁵, R. Parasole⁶, M.C. Putti⁷, E. Varotto⁸, A. Colombini², B. Buldini⁸, D. Silvestri¹, M.G. Valsecchi⁹, A. Biondi⁹, C. Rizzari², G. Cazzaniga⁹, G. Fazio¹

¹Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Oncoematologia Pediatrica, Città della salute e della scienza, Torino, ⁴Centro di Ematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania, ⁵Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁶Ematologia ed Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁷Clinica Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Padova, ⁸Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ⁹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano, Italy

L'analisi trascrittomiche tramite NGS (RNA-seq) ha comportato un significativo avanzamento nella caratterizzazione genetica della leucemia linfoblastica acuta (LAL). I pazienti con nuova diagnosi di LAL arruolati in Italia nel protocollo AIEOP-BFM ALL2017 sono stati prospetticamente analizzati tramite RNA-seq con l'obiettivo primario di identificare geni di fusione. Dei 144 pazienti arruolati dal 01.12.21 al 31.03.24, l'analisi trascrittomiche è risultata valutabile in 137 casi (95.1%). In 46/137 (33.5%) è stato identificato almeno un gene di fusione associato a leucemia e validato tramite RT-PCR. Undici pazienti presentavano il gene di fusione *STIL::TAL1* (8.0%), 9 sono stati classificati come *KMT2A*-riarrangiati (*KMT2Ar*, 6.5%), 8 come *MLLT10-class* (5.8%), 8 come *ABL-class* (5.8%), 3 come *ETV6-class* (2.1%), 2 come *CDK6-class*, 2 pazienti presentavano il gene di fusione *NPM1::ALK*, 1 *SET::NUP214*, 1 *HOXA10::TRB* ed 1 *STMN1::SPII*. Dei 9 pazienti *KMT2Ar*, 2 presentavano il gene di fusione *KMT2A::MLLT1*, 2 *KMT2A::MLLT4*, 2 *KMT2A::ELL*, 2 *KMT2::AFDN* ed 1 *KMT2A::CBL*. Dei pazienti *MLLT10-class*, 7 avevano riarrangiamento *PICALM::MLLT10* ed 1 *DDX3X::MLLT10*. Dei pazienti *ABL-class*, 5 presentavano il gene di fusione *NUP214::ABL1*, 1 *ETV6::ABL1*, 1 *TNRC3B::ABL1* ed 1 *SEPT9::ABL1*. Dei pazienti *ETV6-class*, 2 erano *ETV6::NCOA2* ed 1 *ETV6::BCL2L14*, mentre i pazienti *CDK6-class* erano 1 *CDK6::EVX1* ed 1 *CDK6::HOXA11*. L'incidenza di geni di fusione nella coorte di pazienti con LAL-T è risultata sorprendentemente elevata (33.5%), permettendo di identificare potenziali bersagli di terapie mirate, come gli inibitori tirosin-chinasici (TKI) nei pazienti *ABL-class*, in corso di valutazione attraverso uno studio internazionale. Inoltre sarà opportuno in un prossimo futuro condurre analisi di correlazione tra le fusioni identificate, le caratteristiche cliniche alla diagnosi e la risposta al trattamento.

B05

IL RAPPORTO TRA TUMORI PEDIATRICI OSSERVATI E ATTESI IN ITALIA SULLA BASE DELLA BANCA DATI AIEOP MOD.1.01 E DEI REGISTRI AIRTUM

R. Rondelli¹, G. Gatta², C. Rizzari³, M. Massimino⁴, M.D. De Pasquale⁵, M. Conte⁶, M. Pillon⁷, M. Mascarin⁸, G. Bisogno⁷, S.D. Asaftei⁹, F. Locatelli⁵, F. Spreafico⁴, R. Masetti¹, E. Sieni¹⁰, W. Mazzucco¹¹, F. Stracci¹², A. Prete¹

¹IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, SSD Oncoematologia Pediatrica, Bologna, ²Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, SSD Epidemiologia Valutativa, Dipartimento Epidemiologia e Data Science, Milano, ³Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Clinica Pediatrica Universitaria, Monza, ⁴Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, SC Pediatria Oncologica, Milano, ⁵IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Oncoematologia e Terapia cellulare e Genica, Roma, ⁶Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova, ⁷Azienda Ospedaliera di Padova, Oncoematologia Pediatrica, Padova, ⁸IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano e AOS Maria degli Angeli, Pordenone, Centro Integrato di Emato-Oncologia e dell'adolescenza, Aviano, ⁹Presidio Infantile Regina Margherita SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Torino, ¹⁰Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer" DAI di Oncoematologia Pediatrica, Firenze, ¹¹Igiene Generale ed Applicata, Università di Palermo, ¹²Igiene e Sanità Pubblica, Università di Perugia, Italy

Obiettivi: L'esigenza di un attento sistema di monitoraggio della propria attività ha indotto l'AIEOP a realizzare, nel 1989, un Registro ospedaliero italiano (Mod.1.01) dei tumori maligni diagnosticati e/o trattati nei centri partecipanti, con l'obiettivo di quantificarne 1) il numero dei casi diagnosticati e/o trattati nei diversi centri e 2) il rapporto tra casi osservati e attesi attraverso il confronto con i registri di popolazione. Altri obiettivi, verificare l'adesione o meno ai protocolli diagnostico-terapeutici ufficiali e quantificare la migrazione extraregionale.

Metodi: La banca dati AIEOP Mod.1.01 è attiva in rete per i 46 centri AIEOP e, ad oggi, recluta annualmente circa 1200 bambini (età 0-14 anni) e 150 adolescenti (età 15-19 anni). Il numero atteso di casi è calcolato utilizzando la banca dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM).

Risultati: Le leucemie (34% dei casi) sono i tumori infantili più frequenti, seguite dai tumori del sistema nervoso centrale e dai linfomi, entrambi con il 15% dei casi. Nei bambini prevale la leucemia linfoblastica acuta (30%), seguita dai tumori del sistema nervoso centrale (15%), mentre negli adolescenti prevalgono i linfomi (31%), soprattutto linfomi di Hodgkin (23%), seguiti dai sarcomi ossei (15%). Il rapporto osservato/atteso andrà aggiornato con l'incidenza 2008-2017 recentemente analizzata dai registri di popolazione.

Conclusioni: I risultati confermano come il Mod.1.01 sia un valido strumento in grado di contribuire alla ricerca epidemiologica sui tumori in età pediatrica e adolescenziale in Italia, per AIEOP e AIRTUM. La cooperazione tra le due associazioni permette di comprendere quanti

bambini affetti da tumore accedono ai protocolli terapeutici ufficiali. Soprattutto importante è la valutazione del trattamento e della prognosi dei pazienti in età adolescenziale che sfuggono alla rete AIEOP, ma che potrebbero beneficiare di un trattamento più omogeneo.



MEDICI - Comunicazioni orali

CO01

TPM2 E TP53: I NUOVI BIOMARCATORI PER LA STRATIFICAZIONE DEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOMA DI BURKITT

G. Martire¹, A. Tosato¹, D. Rizzato¹, L. Ferrone¹, A. Trizzino², P. Bertolini³, M. Zecca⁴, R. De Santis⁵, M. Provenzi⁶, M. Rabusin⁷, C. D'Ippolito⁸, E. Carraro⁹, A. Biffi¹, K. Basso¹⁰, M. Pillon⁹, L. Mussolin¹

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy, ²Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Ospedali Civico Di Cristina, Palermo, Italy, ³Unità di Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma, Italy, ⁴Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, ⁵IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy, ⁶Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Civile, Bergamo, Italy, ⁷Dipartimento Pediatrico, IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italy, ⁸Spedali civili Ospedale dei Bambini, Oncoematologia pediatrica e TMO, Brescia, Italy, ⁹UO di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova, Italy, ¹⁰Institute for Cancer Genetics, Departments of Pathology & Cell Biology, Columbia University, New York, USA

Il linfoma di Burkitt (LB) è il sottotipo di linfoma non-Hodgkin (LNH) più frequente in età pediatrica. Ad oggi, la prognosi per i pazienti con recidiva rimane ancora molto sfavorevole, con una percentuale di sopravvivenza inferiore al 30%. Con l'obiettivo di implementare nuovi biomarcatori per la definizione del rischio per il disegno del nuovo protocollo terapeutico internazionale, abbiamo condotto uno studio mutazionale degli esoni 5, 6, 7 e 8 del *DNA binding domain* (DBD) di *TP53* in una coorte di 214 pazienti con LB trattati secondo il protocollo LNH-97 e abbiamo condotto una analisi trascrittomico a singola cellu-

la su una piccola coorte di questi campioni tumorali. Sono state identificate mutazioni in 87/214 casi, la presenza di mutazioni è risultata associata ad una prognosi significativamente peggiore (3-year PFS $91\pm3\%$ per *TP53 wild-type* vs $76\pm5\%$ *TP53* mutata, p-value 0.005). L'analisi multivariata condotta considerando anche i principali parametri clinici ha evidenziato l'impatto prognostico delle mutazioni di *TP53* per l'identificazione precoce dei pazienti con LB a più alto rischio di fallimento del trattamento. L'analisi trascrittomico a singola cellula ha rilevato un'elevata e inattesa eterogeneità inter e intra-tumorale; inoltre numerosi trascritti sono risultati differenzialmente espressi tra pazienti con diversa prognosi, tra cui la Tropomiosina 2 (TPM2), un membro della famiglia delle proteine leganti il filamento di actina, che è stato confermato essere significativamente più alto nei casi recidivati sia a livello di RNA sia di proteina in una coorte indipendente di 61 casi di LB (p-value <0.05). L'espressione di TPM2 inoltre è in grado di discriminare anche i pazienti ad alto rischio con mutazioni di *TP53* (3-year PFS 85% *TPM2 low* e *TP53* mutata vs 42% *TPM2 high* e *TP53* mutata, p-value 0.008). I risultati di questo studio suggeriscono l'importanza dell'analisi combinata di diversi marcatori per la stratificazione dei pazienti nel prossimo protocollo terapeutico.

CO02

IL MIGLIORAMENTO DELLA SOPRAVVIVENZA DEI CASI CON TUMORE PEDIATRICI RESIDENTI IN ITALIA

E.L. Legnani¹, T. Belotti¹, R. Masetti¹, M. Massimino², F. Locatelli³, A. Biffi⁴, C. Dufour⁵, F. Fagioli⁶, A. Tondo⁷, A. Biondi⁸, G. Menna⁹, M. Zecca¹⁰, N. Santoro¹¹, G. Russo¹², M. Martelli¹³, F. Porta¹⁴, P. D'Angelo¹⁵, R. Rondelli¹⁶, A. Prete¹⁶

¹Policlinico S. Orsola-Malpighi SSD Oncoematologia Pediatrica, Bologna, ²Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori SC Pediatrica Oncologica, Milano, ³IRCCS Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" Dipartimento Ematologia Oncologia e medicina trasfusionale, Roma, ⁴Azienda Ospedaliera di Padova Oncoematologia Pediatrica, Padova, ⁵IRCCS "Istituto Giannina Gaslini" Dipartimento di Scienze Pediatriche ed Emato-Oncologiche, Genova, ⁶Presidio Infantile Regina Margherita SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Torino, ⁷Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer" DA di Oncoematologia Pediatrica, Firenze, ⁸Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori Clinica Pediatrica Universitaria, Monza, ⁹AORN Santobono - Pausilipon Dipartimento di Oncoematologia, Napoli, ¹⁰Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo SC Oncoematologia Pediatrica, Pavia, ¹¹AOU Policlinico Dipartimento di Pediatria, Bari, ¹²AOU Policlinico Vittorio Emanuele UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica con TMO, Catania, ¹³UOS Ematologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma, ¹⁴Ospedali Civili, Presidio Ospedale Dei Bambini Oncoematologia Pediatrica E TMO, Brescia, ¹⁵ARNAS Civico Di Cristina E Benfratelli UOC Oncoematologia Pediatrica, Palermo, ¹⁶Policlinico S. Orsola-Malpighi SSD Oncoematologia Pediatrica, Bologna, Italy

Introduzione: Il Mod.1.01, attivato dall'AIEOP nel 1989 con l'intento di monitorare l'attività dei propri centri nella diagnosi e il trattamento dei tumori pediatrici, ha consentito di quantificare, oltre il reclutamento annuo per singola patologia, l'adesione ai propri protocolli, la migrazione extraregionale e l'immigrazione dall'estero, anche la sopravvivenza dei casi arruolati.

Risultati: In 29 anni di attività, con il Mod.1.01 sono stati registrati 44721 casi affetti da tumore maligno in età 0-19 anni, di cui residenti in Italia 41783 (93.4%). La distribuzione dei casi secondo classe di patologia e che hanno eseguito un protocollo AIEOP è risultata la seguente: leucemie e linfomi 17054/19233 (88.7%); tumori solidi 9453/15433 (61.2%), $p=0.000$. La sopravvivenza (\pm ES) a 5 anni dalla diagnosi per classe di patologia e protocollo effettuato (AIEOP vs non-AIEOP) è risultata pari a: 84.4% (0.3) vs 78.4% (0.9) $p=0.0000$ per leucemie e linfomi; 75.8% (0.5) vs 67.5% (0.6) $p=0.0000$ per tumori solidi. L'analisi dei fattori prognostici valutabili previsti nel Mod.1.01 (sesso, età, classe di patologia, protocollo) ha dimostrato come tutti questi risultano indipendenti nel determinare la sopravvivenza in analisi multivariata. **Conclusioni:** La SUR (\pm ES) a 5 anni dalla diagnosi per i casi arruolati, residenti in Italia, registrati e diagnosticati tra il 1989 ed il 2017 con età 0-19 anni è risultata pari al 79.3% (0.2), con un vantaggio per coloro che sono stati arruolati in protocolli AIEOP vs non-AIEOP ($p=0.0000$). Tra i fattori prognostici, quello maggiormente rilevante in senso negativo nell'influenzare la prognosi risulta essere l'età alla diagnosi compresa tra 15-19 anni, seguita dalla diagnosi di tumore solido, dal

sesso maschile e l'aver effettuato un protocollo non-AIEOP. Globalmente, la SUR è simile a quella riportata da altri gruppi cooperatori internazionali e si assiste ad un miglioramento nel tempo documentabile per la maggior parte delle patologie, tranne per alcune, con valori minori del 65% a 10 anni, la cui prognosi è ancora non soddisfacente.

C003

LA DEREGOLAZIONE DI BCL11B DEFINISCE UNA NUOVA ENTITÀ DI LEUCEMIA ACUTA PEDIATRICA

V. Ceolin¹, I. Hiroto², J. Klco², D. Tomizawa³, D. Cheuk⁴, M. Zwaan⁵, F. Fagioli¹, H. Lapillonne⁶, B. Goemans⁵

¹Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino, Italy, ²St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA, ³National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan, ⁴Hong Kong Children's Hospital, Hong Kong, China, ⁵Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Netherlands, ⁶Sorbonne University, APHP, Trousseau hospital, Paris, France

Razionale: Un gruppo eterogeneo di leucemie ad alto rischio, caratterizzate dalla coespressione di marcatori mieloidi e linfoidi, presentano alterazioni molecolari con attivazione di *BCL11B*, un gene essenziale per lo sviluppo delle cellule T (Conter *et al.* Lancet Haematol. 2016).

Metodi: Studio cooperativo I-BFM. Raccolta di dati clinici e genetici di pazienti pediatrici (0-21 anni) con diagnosi di leucemia mieloide acuta (LAM) o leucemia acuta a fenotipo misto (MPAL) tra il 2000 e il 2022 e con deregolazione di *BCL11B*.

Risultati: 16 casi con LAM (n=8) o MPAL (n=8) raccolti da 5 gruppi. Età media 8 anni (range 2-19); 8 maschi. Tutti i casi hanno un immunofenotipo immaturo (HLA-DR, CD117 e/o CD34) ed sono positivi per gli antigeni mieloidi CD13 e/o CD33. Undici casi CD2 positivi; 11 MPO. Positività CD7 e cCD3 in 12 e 7 casi. Assenti gli antigeni della linea T più maturi. Le varianti strutturali determinanti la deregolazione di *BCL11B* includono la fusione di *BCL11B* con *RUNX1* (n=1) o *ZEB2* (n=8) e alterazioni non codificanti in cui *BCL11B* viene portato in prossimità di "enhancer hijacking" che ne aumentano l'attività (n=7). Dieci pazienti (8 su 10 con MPAL) (63%) *FLT3* mutati. Quindici su 16 trattati secondo i protocolli LAM. Assenza di remissione completa dopo la terapia di induzione di prima linea in 5 pazienti. Sottoposti a trapianto 9 pazienti. Cinque sono ricaduti. Al momento dell'ultimo follow-up 8 vivi.

Conclusioni: Diversi tipi di leucemie immature e ad alto rischio presentano alterazioni genetiche con deregolazione di *BCL11B*. Definire le caratteristiche genetiche e cliniche di questa nuova entità di leucemia pediatrica permette una diagnosi più precisa e una terapia mirata. Attualmente stiamo raccogliendo dati di pazienti pediatrici con LLA e attivazione di *BCL11B* in collaborazione con il consorzio Ponte di Legno.

C004**RISULTATI DEL PROTOCOLLO AIEOP RTB 012 PER I PAZIENTI CON RETINOBLASTOMA INTRAOCULARE BRACCIO ALTO RISCHIO**

V. Di Ruscio¹, G. Del Baldo¹, P. Valente², A. Romanzo², A. Di Giannatale¹, M.D. De Pasquale¹, M.G. Cefalo¹, E. Opocher³, R. De Vito⁴, D. Longo⁵, A. Carboni⁵, G. Natali⁶, G. D'Elia⁷, G.M. Milano¹, A. Mastronuzzi¹, R. Cozza¹, F. Locatelli¹, I. Russo¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Terapia genica e cellulari e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Oculistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ³Dipartimento di Ematologia e Oncologia pediatrica e Trapianto di cellule staminali, Ospedale di Padova, ⁴Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ⁵Unità di Neuro-Imaging Funzionale e Interventistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ⁶Unità di Radiologia Interventistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ⁷Laboratorio di Genetica Medica, Unità di Genetica Molecolare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

Introduzione: I pazienti affetti da Retinoblastoma (RB) intraoculare sono avviati a terapia conservativa (chemioterapia e trattamenti focali). In questo studio, riportiamo i risultati dei pazienti affetti da RB intraoculare, arruolati al Protocollo AIEOP RTB 012, braccio alto rischio.

Metodi: I pazienti affetti da RB monolaterale, gruppo C/D della classificazione IIRC (International Intraocular Retinoblastoma Classification), e i pazienti affetti da RB bilaterale, con almeno un occhio gruppo C/D/E-IIRC, ricevono 4 cicli di carboplatino/etoposide, in associazione ai trattamenti focali, e due cicli di carbo-laser. Gli obiettivi principali sono la sopravvivenza oculare libera da eventi e globale, EFS e OS, a 24 mesi. Si considerano eventi la radioterapia, l'enucleazione, le terapie di seconda linea. Tra gli obiettivi secondari la tossicità e l'outcome visivo.

Risultati: Da Febbraio 2012 a Gennaio 2018, sono stati arruolati 60 pazienti, 88 occhi (32 monolaterali, 56 bilaterali), di cui 12 gruppo A/B, 15 gruppo C, 40 occhi gruppo D e 21 gruppo E. Sessantuno occhi/88 hanno presentato una recidiva: 37 sono stati trattati con chemioterapia intra-arteriosa e intravitreale. Ad un follow-up mediano di 92 mesi, 42/88 occhi sono stati preservati. L'EFS e l'OS oculare, a 24 mesi, sono risultate del 36,4% e del 63,6%, rispettivamente. Gli occhi gruppo A/B e C hanno un EFS e OS a 24 mesi, del 75% e 100%, e del 53% e 86,7%, rispettivamente. Gli occhi gruppo D e E, hanno un EFS e OS oculare, a 24 mesi, del 35% e 65%, e del 4,8% e del 23,8%, rispettivamente. Nessun paziente ha presentato tossicità severa. Dieci pazienti/28 affetti da RB bilaterale, presentano un'acuità visiva $\geq 7/10$.

Conclusioni: La strategia di trattamento conservativo prevista dal protocollo AIEOP RTB 012 si è dimostrata sicura ed efficace, tuttavia l'utilizzo della chemioterapia intra-arteriosa/intravitreale in 2° linea ha con-

sentito di migliorare il tasso di preservazione oculare, con un buon outcome visivo finale.

C005**MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA POSTRAPIANTO TIPO LINFOMA DI HODGKIN: LIMITARE LA TOSSICITÀ MASSIMIZZANDO L'EFFICACIA CON APPROCCIO TERAPEUTICO PERSONALIZZATO IN UNA ENTITÀ RARA. L'ESPERIENZA AIEOP IN UNA CASE SERIES**

V.F. Brindicci¹, P. Muggeo¹, E. Facchini², A. Cafforio¹, R. Angarano¹, R.M. Daniele¹, M. Grassi¹, N. Santoro¹, M. Mascarin³

¹UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico AOUC Policlinico, Bari, ²SSD Oncoematologia Pediatrica IRCCS Policlinico S. Orsola, Bologna, ³SSD Area Giovani e Radioterapia CRO IRCCS, Aviano, Italy

Il disturbo linfoproliferativo post-trapianto (PTLD) è un insieme eterogeneo di malattie linfoproliferative che si verificano in seguito a immunosoppressione nei pazienti trapiantati, spesso correlate a infezione da parte del virus di Epstein-Barr (EBV). Secondo la più recente classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si distinguono istologicamente: 1) lesioni iperplastiche, 2) disturbi linfoproliferativi polimorfici, 3) linfomi. Rare sono le forme PTLD-Linfoma di Hodgkin (LH) (16% delle PTLD), tipo Hodgkin classico (istologicamente CD30+ CD20-) o Hodgkin-like (CD30±; CD20+). Come trattamento sono stati utilizzati schemi classici di chemioterapia e radioterapia, seppur con frequenti riduzioni di dosi per tossicità elevata, in alcuni casi life-threatening. Estremamente rara e limitata a pazienti adulti è l'esperienza con immunoterapia, quale l'anticorpo monoclonale coniugato brentuximab vedotin/monometilauristatina (BV). Riportiamo l'esperienza di 2 centri AIEOP su 4 casi pediatrici di PTLD-LH trattati con BV± chemioterapia. I pazienti 2M/2F, età 10, 13, 17, 20 aa, PTLD insorta a distanza di 4, 8, 2, 5 aa dopo trapianto di rene (3 paz) o cuore (1 paz), hanno presentato PTLD-LH classico, stadio IIA, IIB, IIIB (2 paz), con viremia EBV media di 53138 gv/ml (range 749-178797gv/ml). I pazienti sono stati trattati con riduzione di terapia immunosoppressiva + BV in monoterapia (1 caso) o BV associato a chemioterapia secondo schema AVD (doxorubicina, vinblastina, deticene) (3 casi). In 2 pazienti sono state necessarie modifiche di terapia: 1 caso utilizzo di doxorubicina liposomiale ed 1 caso omissione di più dosi di chemioterapia con radioterapia su sedi residue (25.5 Gy reg sovraclaveare destra). I pazienti hanno ottenuto remissione completa di malattia (FUP medio di 15.5 mesi). Il trattamento della PTLD-LH richiede un approccio terapeutico personalizzato e calibrato sul paziente per risparmiare tossicità e preservare la funzionalità dell'organo trapiantato. Nella nostra esperienza abbiamo mirato ad una modulazione del trattamento sulle comorbidità e tossicità del paziente per ottimizzarne l'efficacia.

CO06

LA MALATTIA RESIDUA MINIMA IN CITOFUORIMETRIA (CFM-MRM) VALUTATA PRIMA DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE È IN GRADO DI PREDIRE L'OUTCOME NEI BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA TRATTATI NEI CENTRI AIEOP

B. Buldini¹, P. Merli², E. Varotto¹, R. Masetti³, M. Gabelli¹, M. Zecca⁴, F. Fagioli⁵, P. Scarparo¹, L. Strocchio², A. Biffi¹, M. Pigazzi¹, D. Pagliara², F. Locatelli⁶

¹Oncoematologia Pediatrica, DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale-Università Padova,

²Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma,

³Unità di Oncoematologia pediatrica "Lalla Seràgnoli", Dipartimento di Pediatria, Bologna, ⁴Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁵Oncoematologia Pediatrica, Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Regina Margherita, Torino, ⁶Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Razionale: La malattia residua minima (MRM) in citofluorimetria (CFM) è utilizzata nei trial terapeutici della LAM pediatrica in induzione, per stratificare i pazienti in diversi gruppi di rischio. A differenza della LLA, l'impatto della CFM-MRM prima del trapianto di cellule staminali emopoietiche sull'outcome è ancora da definire.

Obiettivo: Valutazione del ruolo prognostico della CFM-MRM prima del TCSE in una coorte di LAM pediatriche.

Metodi: CFM-MRM valutata entro 60 giorni dal primo TCSE secondo procedura standardizzata nel Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica dell'Università degli Studi di Padova.

Risultati: Tra dicembre 2011 e dicembre 2021, 208 pazienti (età mediana 7.8 anni), 168 (80.8%) sono stati trapiantati in CR1, 30 (14.4%) in CR2 e 10 (4.8%) in CR3 o malattia più avanzata. L'intervallo mediano tra la valutazione di CFM-MRM ed il TCSE è stato 22 giorni (range, 6-57). 168 dei 208 (78.9%) pazienti erano CFM-MRM negativi pre-TCSE, mentre 44/208 (21.1%) positivi [$<0.1\%$ in 12/44 (27%) pazienti, $0.1-1\%$ in 16 (36.5%) e $\geq 1\%$ in 16 (36.5%)]. L'OS e EFS a 5 anni dell'intera coorte è stato 79.2% e 65.7%, rispettivamente, CIR e NRM 24.7% e 8.6%. I pazienti con CFM-MRM negativa, hanno miglior OS e EFS a 5 anni rispetto ai pazienti con qualsiasi positività di CFM-MRM (OS 86.3% vs 50.2%; EFS 71.6% vs 42.4%, $p < 0.0001$). La CIR è significativamente diversa tra i pazienti con CFM-MRM negativa e positiva (21.1% vs 43.9%, $p = 0.001$). In analisi multivariata per OS, EFS e CIR, il dato di CFM-MRM (pos vs neg) rimane statisticamente significativo (HR for OS 3.5, $p = 0.0004$; HR for EFS 2.38, $p = 0.003$; HR for CIR 2.14, $p = 0.02$).

Conclusioni: Questi dati documentano il valore prognostico

indipendente della CFM-MRM valutata prima del TCSE in un'ampia coorte di pazienti pediatrici affetti da LAM.

CO07

MIGLIORAMENTI DELLA QUALITÀ DELLA VITA LEGATI ALLA SALUTE DOPO EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL IN PAZIENTI CON β -TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE E GRAVE ANEMIA FALCIFORME

F. Locatelli¹, A.M. Li², A. Sharma³, M. Mapara⁴, J. De La Fuente⁵, P. Lang⁶, S. Corbacioglu⁷, D. Wall⁸, M.J. Eckrich⁹, P. Kohli¹⁰, S. Zhang¹⁰, S. Imren¹⁰, N. Li¹⁰, T. Liu¹⁰, J. Rubin¹⁰, G. Xu¹⁰, W. Hobbs¹⁰, S. Grupp¹¹, H. Frangoul¹²

¹IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy, ²BC Children's Hospital, Università della British Columbia, Vancouver, Canada, ³Trapianto di midollo osseo e terapia cellulare, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA, ⁴Dipartimento di Medicina, Divisione di Ematologia/Oncologia, Columbia University, New York, NY, USA, ⁵Imperial College Healthcare NHS Trust, St Mary's Hospital, Londra, UK, ⁶Università di Tubinga, Germany, ⁷Università di Ratisbona, Ratisbona, Germany, ⁸The Hospital for Sick Children/Università di Toronto, Canada, ⁹Programma di trapianto pediatrico e terapia cellulare Sarah Cannon presso il Methodist Children's Hospital, San Antonio, TX, USA, ¹⁰Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA, USA, ¹¹Divisione di Oncologia, Ospedale pediatrico di Filadelfia, Perelman School of Medicine dell'Università della Pennsylvania, Filadelfia, PA, USA, ¹²Sarah Cannon Research Institute presso l'Ospedale pediatrico del TriStar Centennial, Nashville, TN, USA

Contesto: Exagamglogene autotemcel (exa-cel) è una terapia cellulare geneticamente modificata basata su tecnologia CRISPR/Cas9 che ha dimostrato di eliminare le trasfusioni di globuli rossi in pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e CVO in pazienti con anemia falciforme (SCD) grave.

Metodi: CLIMB THAL-111 e CLIMB SCD-121 sono studi di fase 3 della durata di 24 mesi su exa-cel in pazienti di età compresa tra 12 e 35 anni (a) con TDT e SCD, rispettivamente. Come endpoint secondari sono stati valutati i cambiamenti negli esiti riportati dai pazienti mediante EQ-5D-5L (incluso il sistema descrittivo e la scala analogica visiva [VAS]), la valutazione funzionale della terapia antitumorale per il trapianto di midollo osseo (FACT-BMT, inclusa la sottoscala FACT-Generale [FACT-G] e per il trapianto di midollo osseo [BMTS]), il sistema informativo per la misurazione della qualità della vita negli adulti affetti da anemia falciforme (ASCQ-Me; SCD) e la scala di valutazione numerica del dolore a 11 punti (NRS; SCD) per adulti, nonché EQ-5D-Y, NRS e l'Inventario della QoL pediatrica (PedsQL) per gli adolescenti.

Risultati: Al 19 marzo 2024, sono stati valutati 34 adulti

(≥ 18 - ≤ 35 y anni) e 18 adolescenti (≥ 12 - < 18 y anni) con TDT seguiti per ≥ 16 mesi. Al basale, il punteggio medio dell'indice statunitense di utilità sanitaria EQ-5D-5L (0,88 [SD, 0,16]; n=34) era vicino alla norma della popolazione generale e in linea con gli adulti con TDT. Durante il mese36, sono stati osservati miglioramenti nell'indice statunitense di utilità sanitaria EQ-5D-5L e nell'EQ VAS (variazione media [SD] 0,04 [0,18] e 10,5 [20,8]; MCID 0,078 e 7-10, rispettivamente; n=16), punteggio totale FACT-G (7,3 [16,9]; MCID da 3 a -7; n=16) e BMTS (4,5 [5,2]; MCID da 2 a -3; n=16). Per gli adolescenti, l'EQ VAS è migliorato durante il mese 24 (7,3 [16,4]; n=14;) e il punteggio totale PedsQL è migliorato durante il mese 24 (12,2 [11,8]; MCID 4,36; n=13) è migliorato durante il mese 24. Al 19 marzo 2024, sono stati valutati 28 adulti e 11 adolescenti con anemia falciforme seguiti per ≥ 16 mesi. Al basale, i punteggi medi dell'indice statunitense di utilità sanitaria EQ-5D-5L (0,76 [SD,0,26]; n=27) e dell'EQ VAS (69,4 [22,3]; n=28) per gli adulti erano inferiori alla norma della popolazione generale del Regno Unito. Entro il mese36, sono stati osservati miglioramenti nell'indice statunitense di utilità sanitaria EQ-5D-5L (variazione media [DS] 0,15 [0,15]; MCID 0,078; n=11), EQ VAS (23,5 [15,9]; MCID da 7 a -10; n=11), punteggio totale FACT-G (25,3 [25,5]; MCID da 3 a -7; n=11), BMTS (5,2 [6,7]; MCID da 2 a -3; n=11) e la maggior parte delle sottoscale ASCQ-Me, inclusa quella emotiva (10,5 [5,5]), sociale (19,8 [7,7]) e del dolore (6,9 [8,4]; MCID 5 per tutti). Per le sottoscale ASCQ-Me relative al dolore, il miglioramento maggiore è stato nella frequenza degli episodi di dolore (-20,5 [7,2]; MCID -5; n=11); anche l'NRS del dolore è migliorata (-1,8 [1,9]; MCID -1; n=11). Per gli adolescenti, la VAS EQ-5D-Y è migliorata fino al mese 24 (11,2 [26,6]; n=6), il punteggio totale PedsQL è migliorato fino al mese 24 (27,4 [16,8]; MCID 4,36; n=5) e l'NRS del dolore è migliorata (-0,9 [DS, 0,7]; MCID=-1; n=7).

Conclusioni: I partecipanti con TDT e SCD che hanno ricevuto le infusioni di exa-cel hanno riportato miglioramenti sostenuti e clinicamente significativi nell'HRQoL mediante più strumenti e domini valutati.

C008

STUDIO TRAMITE WES DI UNA CORTE DI NEUTROPENICI NON REMITTENTI AD ESORDIO PRECOCE O TARDIVO: DATI PRELIMINARI

F. Fioredda¹, M. Giarratana¹, A. Beccaria², S. Zanardi¹, M. Lanciotti¹, M. Miano¹, I. Ceccherini³, A. Grossi³, C. Dufour¹

¹Unità di Ematologia- IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Unità di Epidemiologia e Biostatistica e clinica DOPO, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Laboratorio di Genetica e Genomica delle Malattie Rare, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Background: La neutropenia non remittente ad esordio precoce o tardivo (Late Onset, LO o Long Lasting, LL

NP) è caratterizzata da un fenotipo clinico lieve, da un pattern immunologico peculiare e in una piccola quota da varianti patogenetiche di malattie di disimmunità' (tecnica NGS) (1)

Scopo dello studio: Ampliare la sensibilità della genetica nella suddetta corte attraverso tecnica di Whole Exome Sequencing (WES).

Metodi: Pazienti affetti da Np LL ed LO 1) diagnosticati sopra i tre anni con durata della neutropenia >12 mesi o 2) diagnosticati <3 anni di vita ma con neutropenia >3 anni con NGS negativo sono stati testati con WES. L'analisi bioinformatica è stata svolta inizialmente su un pannello in silico comprendente 538 geni causativi di Malattie Congenite del Immunità (2).

Risultati: Da un totale di 41/70 pazienti affetti da LO/LL Np con pannello NGS negativo, nove pazienti (6 femmine, 68%) sono stati studiati con WES. La diagnosi di neutropenia occorre ad una età mediana di 12 anni (0.3-17.3aa) e la corte presentava un follow up mediano di di 6.9 anni (3.5-6.2aa). Il WES risultava negativo in 7/9 pazienti. I criteri interpretativi tenevano conto della classificazione ACGM (3) P/LP/VUS/B, zigosità consona alla modalità di trasmissione ed attinenza tra quadro clinico e variante, frequenza $<1\%$ e CADD >15 . Dei nove pazienti due varianti sono risultate di rilievo: RELA p.S536 del, gene causativo della Malattia infiammatoria Tipo 3 Bechet like, la seconda invece una variante BRCA1 p.D1692G in eterozigosi. Conclusioni: Sebbene i dati sono piuttosto preliminari l'analisi WES in silico in un piccolo gruppo di neutroenie non remittenti sembrano allargare lo spettro delle varianti responsabili di malattia. La conferma attraverso test funzionali potrà dare ragione definitiva del loro significato.

C009

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO MULTICENTRICO SULL'IPERTENSIONE ARTERIOSA ALLA DIAGNOSI NEL TUMORE DI WILMS

A. Bondanese¹, V. Hassan², G. Gattuso³, M. Massimino³, D. Biasoni⁴, C. Morosi⁵, G. Montini⁶, L. Peruzzi⁷, F. Fagioli⁸, P. Quarello⁸, F. Spreafico³

¹Università di Torino, ²Università degli Studi di Milano, ³Oncologia Pediatrica Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁴Urologia Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁵Radiodiagnostica Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁶Nefrologia Pediatrica Dialisi e Trapianto Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, ⁷Nefrologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ⁸Oncoematologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione: L'ipertensione rappresenta un segno clinico frequente all'esordio di tumore di Wilms (TW), spesso non di facile gestione clinica e potenzialmente correlata a complicanze acute. Questo studio osserva-

zionale retrospettivo multicentrico ha l'obiettivo di descrivere l'incidenza di ipertensione alla diagnosi ed eventuali relazioni con fattori di rischio, valutarne l'andamento clinico e la gestione terapeutica.

Pazienti e Metodi: La popolazione in studio è rappresentata da 154 pazienti (91 femmine; età mediana: 47 mesi; 2-433 mesi) che, tra gennaio 2010 e dicembre 2023, hanno ricevuto diagnosi di TW presso i centri di Oncologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino e dell'Istituto Tumori di Milano.

Risultati: 77/154 (50%) pazienti sono risultati ipertesi (43 femmine), 52/77 (67%) hanno effettuato terapia antipertensiva (22 con >1 farmaco) per 108 giorni (mediana: 67 giorni; 7-727 giorni). Le classi farmacologiche più usate sono calcio-antagonista e ACE-inibitore. In 29 (56%) pazienti che hanno assunto la terapia antipertensiva, la pressione si è normalizzata prima della chirurgia. Sei pazienti hanno sviluppato sintomi o complicanze legati all'ipertensione: cefalea, cardiomiopatia dilatativa, crisi ipertensive, diplopia e PRES. All'ultimo follow-up (mediana: 78 mesi; 9-80 mesi), solo tre pazienti sono ancora in trattamento antipertensivo, tutti affetti da sindromi WT1-correlate.

Conclusioni: l'ipertensione riscontrata alla diagnosi di TW rappresenta un problema rilevante, spesso misconosciuto e non trattato, e talvolta legato a complicanze acute gravi. Alcuni parametri del paziente (età alla diagnosi) e del tumore (stadio e volume tumorale), possono essere indicatori di un rischio aumentato. Poiché abbiamo riscontrato un'ampia scelta di farmaci antiipertensivi, questo studio vuole essere la base per definire linee guida sulla gestione dell'ipertensione all'interno di un'équipe multidisciplinare.

CO10

INFUSIONE DI LINFOCITI T DELLA MEMORIA (CD45RA-DEPLETI) COMBINATA CON L'INFUSIONE DI CELLULE NK ALLOGENICHE PER COMBATTERE CON SUCCESSO LA MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA POST-TRAPIANTO EBV-POSITIVA: UN CASO CLINICO

S. Braidotti¹, M. Granzotto², R. Simeone³, M. Rabusin¹, N. Maximova¹

¹IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Dipartimento di Pediatria, Trieste, ²Azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina (ASU GI), SC Laboratorio Unico, Trieste, ³Azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina (ASU GI), Dipartimento di Medicina Trasfusione, Trieste, Italy

Presentiamo il caso di un bambino di 22 mesi affetto da SCID con deficit Artemis (T-B-NK+) diagnosticata durante una grave polmonite da *Pneumocystis*. A sei mesi, dopo condizionamento mieloablativo con treosulfano e Thymoglobulin, è stato sottoposto a TCSE CD34+CD3- ($19,8 \times 10^6$ cellule CD34+/kg) ed un secondo trapianto TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleto ($23,4 \times 10^6$ CD34+/kg) da padre, dopo ulteriore condizionamento mieloablativo e senza profilassi per GVHD. Il decorso post-trapianto è stato complicato dalla sindrome da rilascio di citochine al giorno +6, gestita con tocilizumab. Al giorno +12 è stata riscontrata un'alta carica di DNA di EBV in completa linfodeplezione. Al giorno +16, il conteggio dei linfociti B e NK è salito a 1100 cellule/mm³ senza linfociti T, con un aumento delle catene leggere libere κ e λ . La risonanza magnetica ha confermato segni di PTLN (*post-transplant lymphoproliferative disorder*) severa, EBV-positiva. Il trattamento con rituximab e cidofovir non è riuscito a ridurre la carica virale, che ha raggiunto un picco di 91614 copie/ml al giorno +22. La condizione respiratoria del paziente è peggiorata con comparsa di tumefazioni linfonodali diffuse bilaterali a livello laterocervicale e sottomandibolare, rendendo necessaria la ventilazione invasiva in Terapia Intensiva. Al giorno +28, il bambino ha ricevuto un'infusione di linfociti CD45RA-depleti ($36,2 \times 10^6$ CD45RO+ T/kg) seguita da $85,7 \times 10^6$ cellule CD3-CD56+/kg dal padre. Il padre presentava IgG anti-EBNA ad alto titolo. In pochi giorni le tumefazioni linfonodali sono scomparse, il bambino è stato estubato. La carica virale è stata eliminata al giorno +40, con comparsa di anticorpi IgG anti-EBNA (236 U/ml). Dopo sette mesi, il paziente è in buone condizioni cliniche con 100% di chimerismo del donatore, completa ripresa immunologica e assenza di DNA EBV su sangue. Questo è il primo report conosciuto sull'uso efficace di un'infusione combinata di cellule T della memoria e NK evidenziando una promettente opzione terapeutica per pazienti critici con EBV-PTLD.



MEDICI - Poster

P01

A CASA È MEGLIO! IMMUNOTERAPIA A DOMICILIO NEL NEUROBLASTOMA. ESPERIENZA ALL'ISTITUTO GIANNINA GASLINI

C. Badino¹, F. Parisi¹, T. Battaglia¹, V. Morsellino², S. Traverso¹, F. Tiraboschi², C. Francesia Berta¹, C. Manzitti¹, M. Conte¹

¹Dipartimento Emato-Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²UOSD Assistenza Domiciliare, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: L'anticorpo anti-GD2 ha un ruolo cardine nel trattamento del NB alto rischio. La terapia standard prevede l'erogazione endovena continua per 10 giorni del farmaco (10 mg/mq/die) per 5 cicli (uno ogni 34 giorni) in ambito ospedaliero con adeguata terapia di supporto per prevenire o limitare gli effetti collaterali. L'esperienza maturata nel nostro Istituto ha consentito dal 2021 di avviare un programma di immunoterapia a domicilio in pazienti selezionati.

Metodi: Nel periodo 2021-2023, 9 bambini (6M-3F) con NB alto rischio e età mediana 54 mesi, sono stati trattati a domicilio con anti-GD2 a partire dal secondo ciclo dopo i primi 5 giorni di somministrazione ospedaliera del farmaco. I criteri di eleggibilità includevano: no tossicità al primo ciclo, adeguato caregiver, buona compliance ad assumere terapia orale. Il farmaco è stato erogato diluito in 240 ml di SF + 12,5 ml di albumina 20% a velocità costante di 2 ml/h mediante pompa volumetrica alloggiata in apposito zainetto indossato dal bambino. Il monitoraggio clinico è stato effettuato ogni 24-36 ore in regime di DH o di Assistenza Domiciliare e con reperibilità telefonica H24.

Risultati: 9/9 casi (per complessivi 31 cicli) hanno ricevuto la dose prevista del farmaco, in 1 caso è stato necessario sostituire il dispositivo infusoriale per malfunzionamento, nessun caso ha presentato effetti colla-

terali significativi, la terapia orale è stata ben accettata da tutti i bambini. L'impatto sulla riduzione dei costi di degenza è stato significativo e pari al 63% per ciclo di terapia.

Conclusioni: L'immunoterapia a domicilio nel NB è risultata fattibile e sicura nella nostra esperienza, la terapia di supporto per os è stata efficace nel prevenire gli effetti collaterali. Significativo il vantaggio economico e il miglioramento della qualità di vita.

P02

ALECTINIB IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TUMORI SOLIDI O DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE CON FUSIONI DI ALK: RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO MULTICENTRICO INTERNAZIONALE DI FASE I-II IMATRIX

Luca Bergamaschi¹, François Doz², Kyung-Nam Koh³, Karsten Nysom⁴, Adela Canete⁵, Hyoung Jin Kang⁶, Matthias Karajannis⁷, Darren Hargrave⁸, Nadege Corradini⁹, Yeming Wu¹⁰, Huanmin Wang¹¹, David Ziegler¹², Thorsten Ruf¹³, Johannes Noe¹³, Gabriele Manzella¹³, Tao Xu¹³, Yachun Tai¹⁴, Nasty Kassir¹⁴, Dhruvitkumar S Sutaria¹⁴, Francis Mussai¹⁵, Clare Devlin¹⁵, Amar Gajjar¹⁶, Michela Casanova¹

¹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ²Institut Curie, Paris, France, ³Asan Medical Center Children's Hospital, Seoul, Korea, ⁴University Hospital - Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ⁵Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain, ⁶National University Children's Hospital, Seoul, Korea, ⁷Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA, ⁸Great Ormond Street Hospital, London, UK, ⁹Institut d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Centre Léon Bérard, Lyon, France, ¹⁰Xinhua Hospital, Shanghai, China, ¹¹Children's Hospital, Beijing, China, ¹²Children's

Hospital, Sydney, Australia, ¹³F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, ¹⁴Genentech, Inc, South San Francisco, USA, ¹⁵St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA, ¹⁶F. Hoffmann-La Roche Ltd, Welwyn Garden City, UK

Background: Alectinib è un inibitore di ALK che ha mostrato efficacia negli adulti con carcinoma polmonare ALK-positivo. Per rispondere alle necessità terapeutiche dei pazienti pediatrici, attualmente è in corso di valutazione nello studio di fase I-II iMATRIX-Alectinib.

Metodi: Lo studio sta arruolando pazienti <18 anni con tumori solidi o del sistema nervoso centrale con fusioni di ALK ricadivati, oppure alla diagnosi in assenza di valide alternative terapeutiche. I pazienti inclusi nella fase I, sono stati valutati per definire la dose raccomandata per la fase 2 e la farmacocinetica e per descrivere profilo di sicurezza e risposta ad Alectinib. La dose iniziale è stata determinata utilizzando modelli di farmacocinetica di popolazione basati sul peso corporeo per mantenere la corrispondenza di esposizione alla dose standard negli adulti.

Risultati: Nella fase I dello studio sono stati arruolati 16 pazienti (età 6 mesi-17 anni). I pazienti >2 anni non hanno richiesto aggiustamenti della dose iniziale, mentre in 3 dei 4 pazienti <2 anni è stato necessario incrementare gradualmente la dose per raggiungere il target di esposizione definito dal modello di farmacocinetica. Non sono state segnalate tossicità dose-limitanti. In 2 pazienti si sono verificati eventi avversi correlati al farmaco di grado ≥ 3 . 7 pazienti sono valutabili per l'efficacia, con durata mediana del trattamento di 12 mesi (range 1-21). 4 pazienti hanno ottenuto una risposta al trattamento (57.1%; 1 RC, 3 RP), 2 pazienti stabilità di malattia (28.6%).

Conclusioni: Alectinib ha mostrato un profilo di sicurezza favorevole ed efficacia promettente nei pazienti pediatrici con tumori con fusioni di ALK. Il modello di farmacocinetica di popolazione basato sul peso ha previsto con successo le dosi iniziali nei soggetti di età >2 anni, mentre nei <2 anni è stato necessario aumentare la dose iniziale per garantire il target di esposizione al farmaco e mantenere un rapporto beneficio/rischio ottimale.

P03

ANALISI DI PATHWAY METABOLICI MEDIANTE SPETTROMETRIA DI MASSA AD ALTA RISOLUZIONE: UN TOOL PER LO STUDIO DELLA COMPLESSITÀ DEL NEUROBLASTOMA PER MIGLIORARE LA DIAGNOSI E IL MONITORAGGIO DEL TUMORE

S. Barco¹, M. Biondi¹, A. Cafaro¹, M. Morini¹, F. Pigliasco¹, L. Rossi², F. Mancin³, M. Conte¹, A. Garaventa¹, B. Galleni¹, A. Tondo⁴, E. Viscardi⁵, R. Mura⁶, F. De Leonardis⁷, G. Cangemi¹

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; Università di Padova,

³Università di Padova, ⁴IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze, ⁵UOC Oncematologia, Azienda Ospedaliera di Padova, ⁶Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Cagliari, ⁷Azienda Ospedale Policlinico di Bari, Italy

Introduzione: Il neuroblastoma (NB) è un tumore pediatrico con caratteristiche molecolari eterogenee che pone sfide importanti nella diagnostica e nel monitoraggio del tumore. Le tecniche di profilazione metabolica possono rappresentare una risorsa utile per svelare la biochimica del NB al fine di aumentare l'accuratezza diagnostica e migliorare le strategie di monitoraggio del tumore. Mediante uno studio di metabolomica untargeted abbiamo precedentemente dimostrato che nel NB diversi pathway metabolici quali quello delle catecolamine, degli aminoacidi, della metionina e poliammine sono differenzialmente alterati a seconda della biologia del tumore. Lo scopo di questo lavoro è quello di definire un pannello allargato di metaboliti appartenenti a questi pathway utilizzando la spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS) quale tool per approfondire lo studio del metabolismo del NB.

Metodi: Tramite il sistema HRMS accoppiato a cromatografia liquida (Vanquish duo- Orbitrap Exploris 120, ThermoFisher Scientific) abbiamo validato un metodo di analisi per identificare un ampio pannello di metaboliti a partire da 20 L di urina. In base ai risultati ottenuti in precedenza, abbiamo analizzato in modo quantitativo le molecole che erano risultate significative aggiungendo il profilo semiquantitativo di tutti i metaboliti della via metabolica della L-DOPA presenti nell'urina dei pazienti.

Risultati: Abbiamo identificato tutte le 24 molecole del pathway della L-DOPA, compreso le forme coniugate (solfati e glucuronidati) in aggiunta agli 8 metaboliti analizzati routinariamente nel protocollo di centralizzazione della biochimica del NB presso l'Istituto Gaslini. Inoltre abbiamo quantificato alcuni aminoacidi della via metabolica della metionina, della cisteina e di poliammine.

Conclusioni: L'analisi biochimica mediante HRMS consente una definizione accurata di un pannello di metaboliti di vari pathway metabolici a partire da un volume ridotto di urina. Questo lavoro pone importanti basi per studiare approfonditamente il metabolismo del NB per elaborare nuove strategie diagnostiche e di monitoraggio del tumore durante la terapia e nelle recidive.

P04

ASSESSMENT E MONITORAGGIO NEL TEMPO DEGLI ESITI NEUROPSICOLOGICI ED EMOTIVO-COMPORTAMENTALI IN PAZIENTI PEDIATRICI CON TUMORE CEREBRALE: STUDIO OSSERVAZIONALE, LONGITUDINALE, PROSPETTICO

S. Ciappina¹, G. Gamberini², C. Battaglini¹, G. Carnevale¹, D. Concas¹, T. Geuna¹, M. Giordano¹, C. Peirolo¹, E. Roccia¹, F. Ricci³, S. Vallero¹, G. Zucchetti¹, F. Fagioli³

¹Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, ²Università degli Studi di Torino, ³Università degli Studi di Torino, Italy

Introduzione: I tumori del Sistema Nervoso Centrale rappresentano i tumori solidi più frequenti in età pediatrica. Tali neoplasie sono spesso accompagnate da un peculiare percorso diagnostico e terapeutico, da esiti clinici e funzionali e dall'acquisizione di un variabile grado di disabilità, spesso permanente, per cui si ritengono necessarie valutazioni cliniche multidisciplinari e trattamenti riabilitativi specifici.

Obiettivi e Metodi: L'obiettivo primario dello studio è quello di monitorare il funzionamento neuropsicologico del paziente alla diagnosi (T0) e ad un anno da questa (T1), successivamente quindi alle terapie adiuvanti. I criteri di inclusione includono pazienti in età pediatrica (>3 anni) sottoposti a trattamento (chirurgico e/o CHT e/o RT) per tumore cerebrale. In accordo con le linee guida internazionali la batteria di assessment neuropsicologico utilizzata è volta ad indagare diversi domini cognitivi e comprende anche strumenti volti a valutare l'impatto della patologia e dei trattamenti sul funzionamento comportamentale/affettivo, adattivo e sulla qualità di vita del paziente.

Risultati: Ad oggi i pazienti arruolati al progetto sono 19: età media 11 anni; 68% maschi. La maggior parte dei pazienti ha diagnosi di Glioma Diffuso della Linea Mediana (27%) ed ha subito un intervento di exeresi (63%). I dati preliminari mettono in evidenza un miglioramento globale tra il T0 del post operatorio e il T1. Si osserva un decalage nello specifico nell'Indice della Memoria di Lavoro (T0 vs T1=-2) e nell'Indice della Comprensione Verbale (T0 vs T1=-1), mentre l'Indice del Ragionamento Visuo Percettivo appare nella media in significativo miglioramento (T0 vs T1=+18).

Conclusioni: L'individuazione e la descrizione degli esiti dovuti alle terapie chirurgiche e adiuvanti sarà funzionale per poter supportare il paziente nel follow-up con adeguati e tempestivi percorsi di riabilitazione neuropsicologica.

P05

CARATTERISTICHE CLINICHE E DI LABORATORIO DELLE INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO IN BAMBINI, ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI AFFETTI DA NEOPLASIA MALIGNA

G.A. Restivo¹, C. Citelli², A. Collura³, S. Tropia¹, A. Guarina¹, D. Russo¹, M. Comella¹, A. Trizzino¹, A. Trizzino¹, F. Di Bernardo³, C. Colomba⁴, P. D'Angelo¹

¹UOC di Oncoematologia Pediatrica ARNAS Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ²Dipartimento di Medicina di Precisione, Università di Palermo, ³Laboratorio di Microbiologia e Virologia ARNAS Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ⁴UOC di Malattie Infettive Pediatriche ARNAS Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

Premessa: Le infezioni del torrente circolatorio (blood-

stream infection, BSI) sono tra le principali complicanze dei pazienti con neoplasia maligna, soprattutto in presenza di neutropenia severa e prolungata; questi pazienti sono ad elevato rischio di sepsi, shock settico e morte.

Scopi dello studio: Descrivere le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e microbiologiche delle BSI in pazienti pediatrici con cancro, valutando il loro ruolo nella discriminazione tra infezioni da gram-positivi e gram-negativi. Obiettivo secondario è analizzare l'importanza della proteina C-reattiva (PCR) e della procalcitonina (PCT) nella diagnostica differenziale tra diversi sottotipi di BSI.

Materiali e Metodi: È stata condotta un'analisi retrospettiva monocentrica su tutti i pazienti con neoplasia maligna e diagnosi di BSI clinicamente rilevante tra il 1° gennaio 2018 e il 31 dicembre 2022.

Risultati: Sono state rilevate 98 BSI clinicamente rilevanti in 69 pazienti (età mediana 8,4 anni). La maggior parte dei pazienti con BSI presentava una neoplasia ematologica; 72 episodi (73,5%) si sono verificati in presenza di neutropenia. Le infezioni acquisite in comunità sono state l'evento più comune (78%), mentre quelle nosocomiali sono risultate circa il 22% e sono state correlate ad ospedalizzazione prolungata. Livelli più elevati di PCR e PCT sono stati osservati nelle BSI di pazienti con segni e sintomi di sepsi. Inoltre le BSI da gram-negativi sono risultate associate più frequentemente a segni e sintomi di sepsi (p-value 0.04), ad una conta piastrinica più bassa (p-value 0.03) e a valori più elevati di PCT (p-value 0.0004).

Conclusioni: Le BSI sono una complicanza rilevante nei pazienti pediatrici con cancro, soprattutto in quelli che sviluppano neutropenia. Dati clinici e laboratoristici (piastrine e PCT) sono utili nella discriminazione tra BSI da gram-negativi e gram-positivi. Valori elevati di PCR e PCT sembrano essere validi nell'identificazione di pazienti a maggior rischio di decorso più aggressivo ed esito sfavorevole.

P06

COME PARLARE AI FIGLI DI UN GENITORE CON TUMORE: UN DOVERE ETICO DEL PEDIATRA?

M. Jankovic¹, F. Gallina², D. Cortinovis²

¹IRCCS San Gerardo, Fondazione MBBM, Centro M.L. Verga, Monza, ²IRCCS San Gerardo, Divisione di Oncologia Medica, Monza, Italy

Razionale: Una comunicazione "aperta" sui tumori tra genitori e figli è spesso assente. Questo studio descrive una modalità di intervento multidisciplinare innovativo sulla comunicazione di tumore di un genitore al proprio figlio o ai propri figli.

Obiettivo: Questo tipo di intervento psicosociale possa essere di aiuto ai componenti della famiglia favorendo un dialogo intrafamiliare.

Materiali e Metodi: Il metodo seguito prevede 3 fasi: Fase 1: incontro del pediatra e dell'oncologo dell'adulto con entrambi o uno dei genitori (se il malato è impossibilitato) insieme alla psicologia. Fase 2 il figlio o i figli

del genitore con tumore incontrano senza la presenza dei genitori e dell'oncologo ma con la presenza della psicologa il pediatra. Il pediatra spiega ai bambini cosa è successo al genitore con l'uso di metafore (es. giardino fiorito). Fase 3: il minore spiega ai genitori quanto ha appreso e capito dal medico (apre così una comunicazione all'interno della famiglia). Per la valutazione sono stati utilizzati Questionari ad hoc somministrati direttamente dalla psicologa sia ai bambini che ai genitori (verranno presentati).

Risultati: Lo studio è stato condotto dal 2012 al 2020. 56 famiglie hanno partecipato e 73 minori. E' stato chiesto a tutti il consenso. Abbiamo ottenuto una drammatica diminuzione di sintomi psicopatologici nei minori, una aumentata collaborazione all'interno della famiglia e una buona opportunità per parlare liberamente di tumore senza ricorrere a stratagemmi poco rispettosi della dignità del minore.

Conclusioni: Molto semplice e diretta: il parlare a un minore deve essere considerato un importante dovere etico del pediatra oncologo.

P07

DINUTUXIMAB BETA CON STANDARD BACKBONE TEMOZOLOMIDE/IRINOTECAN IN PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA REFRATTARIO/RECIDIVATO

M.A. De Ioris¹, F. Del Bufalo¹, F. Fabozzi¹, G. Del Baldo¹, M.F. Villani², M.P. Cefalo¹, C. Altini², I. Alessi¹, M.L. D'Andrea³, M.C. Garganese², E. De Marco⁴, A. Mastronuzzi¹, F. Locatelli¹

¹Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Medicina Nucleare Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Imaging Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Università Pisana, Pisa, Italy

Introduzione: La prognosi del neuroblastoma (NB) recidivante/refrattario (RR) è infausta. L'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia sembra migliorare l'efficacia dei trattamenti.

Pazienti e Metodi: In considerazioni dei dati preliminari di BECON Immuno su dinututimab beta e le esperienze di COG con dinutuximab in RR NB, la chemioimmunoterapia è stata inclusa nelle linee guida istituzionali per RRNB. Il Dinutuximab beta è utilizzato off-label con fornitura ospedaliera. La schedula utilizzata prevede uno schema di 21 giorni: il giorno 1 è stato somministrato Irinotecan alla dose di 50 mg/m²/giorno per 5 giorni, insieme a Temozolomide, alla dose di 100 mg/m²/giorno per 5 giorni. Dinutuximab beta è stato somministrato al giorno 2 alla dose di 17,5 mg/m²/giorno per 4 giorni.

Risultati: 11 pazienti sono stati trattati; 6 recidivati e 5 refrattari mentre 9 pazienti erano metastatici. Tutti tranne uno avevano ricevuto almeno due linee di chemioterapia. Tutti i pazienti erano valutabili per risposta metastatica con scintigrafia MIBG e valutazione midollare. Il tasso di risposta (Risposte Parziali e Risposte

Complete) secondo il SIOPEL Skeletal Score è stato osservato in 5/9 pazienti (55%). Nei 6 su 9 pazienti che hanno presentato una risposta metastatica, la migliore risposta è stata riportata dopo i primi 2/3 cicli senza alcun miglioramento della MIBG nei cicli successivi. In 48 cicli, la tossicità più rilevante è stata ematologica: neutropenia di grado 3-4 in 35/48 e trombocitopenia in 22/48. Febbre di grado 1-2 è stata osservata in 23/48 cicli e di grado 3 in 2/48 cicli, mentre broncospasmo in 10/48 cicli, grado 1-2 in 4 e grado 3-4 in 6 cicli. La chemioterapia è stata ridotta in 14/48 cicli mentre in nessuno è stato ridotto dinutuximab beta.

Discussione: La chemioimmunoterapia si conferma essere tollerabile e efficace nel ridurre il carico tumorale; i pazienti che rispondono sono individuati dopo i primi 2/3 cicli.

P08

EFFETTI TARDIVI DELLA RADIO E CHEMIOTERAPIA NEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO: STUDIO MONOCENTRICO RETROSPETTIVO

V. Di Martino¹, G. Amodio¹, A. Savino¹, D. Bertin², E. Bini¹, S. Bombaci¹, E. Biasini², A. Mussano³, F. Fagioli²

¹Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, ²Dipartimento di Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale pediatrico Regina Margherita, Torino, ³Unità di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale pediatrico Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione: Nei tumori cerebrali pediatrici l'aggiunta di radio e chemioterapia alla terapia chirurgica ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti, richiedendo una crescente attenzione al follow-up. In questo studio abbiamo valutato l'outcome a lungo termine, gli effetti tardivi e la loro correlazione alle terapie.

Materiali e Metodi: Lo studio monocentrico retrospettivo è stato condotto presso l'ospedale Regina Margherita di Torino. Sono stati selezionati pazienti con diagnosi di tumore cerebrale nel periodo 2011-2023 e inclusi nello studio quelli sottoposti a CT/RT non deceduti durante il follow-up. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando "Jamovi" (version 2.3.28), le curve di Kaplan-Meier e il Log Rank test (p < 0,05).

Risultati: Nel periodo 2011-2023 sono stati diagnosticati 120 tumori cerebrali (età media: 7.4 anni). Sono stati arruolati 73 pazienti: il 75% è stato sottoposto a RT (49% localizzata, 45% cranio-spinale) con irradiazione dell'ipofisi in 32 casi. La 10y-OS è 55.2% con follow-up di 3.97±3.30 anni. Le sequele sono state: 30% ipotiroidismo, 26% ipocorticismismo, 19% deficit GH, 17% ipoacusia, 10% diabete insipido, 10% ipogonadismo, 11% pubertà precoce, 8% cataratta e secondo tumore. Rispetto alla sede tumorale, la differenza è significativa

($p=0.0009$) per l'ipoacusia nei sottotentoriali. Rispetto all'uso della RT: EFS per ipotiroidismo del 87.5% nei non radiotrattati vs 32.6% in cranio-spinale ($p=0.0031$), EFS per deficit GH 69.1% nella RT locale vs 32.5% in cranio-spinale ($p=0.003$), EFS per ipocorticism 77.8% nella RT locale vs 54% in cranio-spinale ($p=0.0017$), EFS per ipoacusia 80.8% nella RT locale vs 40.4% in cranio-spinale. Non ci sono differenze statisticamente significative su ipogonadismo, cataratta e secondi tumori.

Discussione: I nostri risultati mostrano che a 10 anni i pazienti sottoposti a radioterapia tradizionale, in accordo con la letteratura, presentano un rischio sensibilmente aumentato di sequele.

Conclusioni: Sviluppare nuove strategie terapeutiche e creare un modello bio-psico-sociale è fondamentale per limitarne l'impatto sulla vita dei pazienti.

P09

EFFETTO DEL SINERGISMO TRA CURCUMINA E METOTREXATO SULLA VIA DI SEGNALE HEDGEHOG NELL'OSTEOSARCOMA PEDIATRICO

G. Giliberti¹, A. Di Paola², G. Di Feo², E. Pota², M. Di Martino², D. Di Pinto², M.M. Marrapodi², F. Rossi²

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli, Napoli,

²Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli, Napoli, Italy

L'osteosarcoma (OS) è il tumore osseo più frequente in età pediatrica, caratterizzato da un'alterazione del metabolismo osseo con decorso clinico aggressivo ed elevata invasività. Il trattamento standard per l'OS prevede chemioterapia preoperatoria e postoperatoria e la rimozione chirurgica del tumore primario. La via di segnalazione Hedgehog (Hh) ha un ruolo importante nello sviluppo e nella tumorigenesi, ed è stata recentemente associata all'OS. La curcumina (CUR), nutraceutico noto per le sue proprietà antinfiammatorie, antiossidanti ed antitumorali, è in grado di inibire la via di segnalazione Hh in diverse linee cellulari tumorali. In questo studio, è stata valutata l'efficacia della CUR nella linea cellulare di OS pediatrico, MG-63, sia da sola che in combinazione con il metotrexato (MTX), un agente chemioterapico comune. Il trattamento con CUR e MTX ha mostrato un aumento dell'apoptosi nelle cellule MG-63, suggerendo un effetto anti-apoptotico della combinazione. Inoltre, è stata osservata una riduzione dei livelli di espressione di componenti chiave della via di segnalazione Hh, come Smo, Ptch1 e Gli2, con la CUR, con un effetto più marcato nella combinazione di CUR e MTX. Questo suggerisce un potenziale ruolo antitumorale della CUR nell'OS, soprattutto in combinazione con il MTX. È stato dunque dimostrato un effetto sinergico tra CUR e MTX sulla via di segnalazione Hh, indicando la possibilità di utilizzare questa combinazione come una nuova strategia terapeutica per l'OS. Questo potrebbe portare a una riduzione della

dose di MTX e dei suoi effetti collaterali, migliorando così la qualità della vita dei pazienti affetti da OS.

P10

EFFICACIA DELL'UTILIZZO PRECOCE DELLA CHEMIO-IMMUNO-TERAPIA NEL NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO RECIDIVATO-REFRATTARIO: UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

M.A. Innocente¹, M.S. Massei¹, C. Cerri¹, G. Bellezza², M.E. Latini³, R. La Starza⁴, L. Marchesini⁵, S. Messina⁶, M. Prestipino⁷, S. Riccioni³, S. Saldi⁸, M. Caniglia¹, K. Perruccio¹

¹SC di Oncoematologia Pediatrica con Trapianto di Midollo Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Perugia, ²SC di Anatomia e Istologia Patologica Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia, ³SC di Diagnostica per Immagini Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia, ⁴SC di Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia, ⁵SC di Anestesia e Rianimazione Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia, ⁶SC di Medicina Nucleare Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia, ⁷SC di Chirurgia pediatrica Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia, ⁸SC di Radioterapia Oncologica Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia, Italy

Il neuroblastoma rappresenta la più frequente neoplasia extracranica dell'età pediatrica. La malattia ad alto rischio è definita da: presenza di metastasi (stadio M secondo INRG) associata a età superiore a 18 mesi e da amplificazione di n-MYC anche in presenza di malattia localizzata. Il neuroblastoma ad alto rischio (HR-NBL) richiede un trattamento multidisciplinare e presenta un'alta frequenza di recidiva/persistenza di malattia, gravata da prognosi infausta. In questo contesto si sta affermando l'utilizzo precoce dell'approccio chemio-immunoterapico. Presso il nostro centro abbiamo trattato tre pazienti affetti da HR-NBL con chemio-immunoterapia, due femmine, rispettivamente di 18 mesi (stadio M, n-MYC amplificato) e di 7 anni (stadio Ms, n-MYC amplificato), ed un maschio di 3 anni (stadio M, n-MYC non amplificato). Il primo caso (V.C, 18 mesi) veniva sottoposto a chemioterapia di induzione secondo schema COJEC, con successiva rivalutazione che mostrava buona risposta parziale. Seguiva chemioterapia secondo schema TVD (due cicli) con ulteriore miglioramento della risposta, tuttavia non tale da permettere di procedere con approccio chirurgico conservativo. Si tentava pertanto chemio-immunoterapia con TEMIRI più Dinutuximab-beta (3 cicli). La rivalutazione documentava ottima risposta di malattia, rendendo possibile un approccio chirurgico radicale conservativo. Nel secondo caso (M.L., 7 anni) la rivalutazione dopo chemioterapia di induzione con schema COJEC documentava una scarsa risposta parziale di malattia, pertanto si intraprendeva trattamento di seconda linea con tre

cicli di TEMIRI associati a dinutuximab-beta, seguiti da buona risposta al trattamento con successivo approccio chirurgico radicale. Nel terzo caso (G.M, tre anni) alla terapia di consolidamento con doppio trapianto autologo seguiva recidiva di malattia, pertanto si intraprendeva chemio-immunoterapia con 3 cicli di TEMIRI più dinutuximab-beta, cui faceva seguito una buona risposta parziale di malattia successivamente consolidata con radioterapia locoregionale. Queste esperienze supportano pertanto l'utilizzo precoce dell'approccio chemio-immunoterapico nell'HR-NBL recidivato o refrattario.

P11

EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO IN PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PEDIATRICI: 10 ANNI DI ESPERIENZA MONOCENTRICA

R. Rando¹, V. Erroi¹, R. Koronica¹, C. Novielli¹, M. Servedio¹, E. Pentassuglia¹, F. Marasciulo¹, C.O. Linsalata¹, G. Casulli¹, V. Greco Miani¹, F. De Leonardis¹, N. Santoro¹

¹Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Bari, Italy

Metodi: Obiettivo di questo studio retrospettivo è stato valutare l'epidemiologia ed i fattori di rischio degli episodi di infezioni del torrente circolatorio (BSI, blood stream infections) in pazienti oncologici ed ematologici di età inferiore a 18 anni ricoverati da giugno 2014 a giugno 2024 presso l'UOC di OncoEmatologia pediatrica dell'Ospedale Consorziale Policlinico di Bari.

Risultati: Si sono identificate 221 BSI in 141 pazienti, risultate più frequenti nei pazienti con neoplasie ematologiche (172/221 - 77,7%) rispetto ai tumori solidi (49/221 - 22,2%) e per la maggior parte riscontrate durante le fasi di chemioterapia di induzione, consolidamento o reinduzione (90/221, 40,7%). Le infezioni da Gram positivi (61,5% - 136) sono risultate più frequenti dei Gram negativi (34,8% - 77); rare le BSI da miceti (3,6% - 8). Il ceppo maggiormente isolato è stato lo *Staphylococcus epidermidis* (57/221 - 25,7%). Il 62,4% dei pazienti aveva al momento dell'episodio una neutropenia severa (ANC, conta assoluta dei neutrofili <500/uL). Leucemie e linfomi hanno mostrato una durata della neutropenia (ANC <1500/uL) pre-BSI maggiore rispetto ai tumori solidi, rispettivamente con una mediana di 5 e 2 giorni. Il valore di PCR massima è risultato significativamente più elevato nelle infezioni da Gram negativi rispetto ai Gram positivi ($p=0,001$). I giorni con febbre (temperatura corporea >38°C) sono stati maggiori nelle infezioni da Gram negativi rispetto ai Gram positivi ($p<0,05$). Sette episodi sono stati causati da germi multiresistenti (MDR). Il tasso di mortalità è stato pari allo 0,01%.

Conclusioni: In linea a quanto riportato in letteratura, le BSI nel nostro Centro sono state causate prevalentemente da batteri Gram positivi e sono state più frequenti in pazienti con neoplasie ematologiche. Sebbene la

mortalità sia risultata molto bassa, è necessaria una sorveglianza microbiologica continua in particolare dei ceppi MDR, al fine di ottimizzare l'antibiotic stewardship locale e minimizzare l'insorgenza di antibiotico-resistenze.

P12

I TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE NEGLI ADOLESCENTI IN CAMPANIA: INCIDENZA, SOPRAVVIVENZA E PERCORSI DI CURA

F. Savoia¹, P. Piga¹, M. Sessa¹, C. Cali¹, F. Vetrano², G. Cinalli³, L. Quaglietta⁴, L. De Martino⁴

¹Registro Tumori Infantili della Regione Campania, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ²UOC Programmazione, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ³UOC Neurochirurgia pediatrica, Dipartimento di Neuroscienze, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁴UOSD Neurooncologia, Dipartimento di Oncologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

Introduzione: In oncologia, l'adolescenza è "terra di nessuno", poiché comprende tumori tipici sia dell'età pediatrica che dell'età adulta, ma con caratteristiche biologiche differenti rispetto a entrambe. Questo studio, basato sui dati di popolazione forniti dal Registro Tumori Infantili della Campania, descrive il pattern di incidenza e le stime di sopravvivenza dei tumori del Sistema Nervoso Centrale (T-SNC) negli adolescenti, residenti in Campania, e i relativi percorsi di diagnosi e cura.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi i nuovi casi di T-SNC, insorti nel periodo 2008-2020 nei residenti in Campania di età 15-19 anni, classificati con la ICC-3. La sopravvivenza osservata a 5 anni (SO) è stata calcolata con il metodo Kaplan-Meier, includendo i casi diagnosticati nel periodo 2008-2017.

Risultati: I nuovi casi di T-SNC sono stati 188 per un tasso di incidenza pari a 42.0 casi/milione di abitanti/anno, 55 casi per un tasso di 12.3 casi/milione di abitanti considerando solo tumori maligni. I più frequenti sono i tumori ipofisari (16%), gli astrocitomi pilocitici (13%), i medulloblastomi (5%), i gangliogliomi (5%). La SO è dell'83% (IC95% 75-89), più alta nelle femmine (90%, IC95% 79-96) rispetto ai maschi (75%, IC95% 62-84). La SO diminuisce al 61% per tumori maligni. Il 71% dei casi è stato sottoposto ad intervento neurochirurgico e ha diagnosi microscopica. Le strutture di diagnosi nell'85% sono rappresentate da ospedali per adulti e nel 42% extraregionali. Se consideriamo l'intero percorso solo il 21% dei pazienti è stato preso in carico in un centro AIEOP.

Conclusioni: I percorsi di diagnosi e cura, in questa fascia di età, mostrano elevati livelli di dispersione tra centri pediatrici e per adulti e di migrazione extra-regionale. Al fine di migliorare gli outcomes clinici, interventi di politica sanitaria dovrebbero supportare l'integrazione dei percorsi, indirizzando i pazienti adolescenti, affetti da tumori tipici dei bambini, verso centri pediatrici.

P13**IDENTIFICAZIONE DELLE CELLULE TUMORALI CIRCOLANTI NELL'OSTEOSARCOMA: UN APPROCCIO INNOVATIVO PER UNA STRATIFICAZIONE AVANZATA DEI PAZIENTI**

A. Di Gangi¹, F. Lessi², M. Morelli², F. Catena³, L. Coccoli³, P. Aretini², T. Iantomasi⁴, G. Palmini⁵, G. Casazza³, A. Franchi⁶, C.M. Mazzanti²

¹Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa / Fondazione Pisana per la Scienza, Pisa, ²Fondazione Pisana per la Scienza, Pisa, ³UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, ⁴Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, ⁵Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso, Firenze, ⁶Sezione di Patologia, Dipartimento di Ricerca Traslationale Università di Pisa, Italy

La stratificazione dei pazienti affetti da osteosarcoma avviene attraverso criteri radiologici e patologici, i quali non garantiscono una soddisfacente capacità prognostica. L'identificazione delle cellule tumorali circolanti può essere un utile strumento ausiliario. Abbiamo quindi sviluppato un protocollo volto all'isolamento di potenziali cellule tumorali circolanti nei pazienti affetti da osteosarcoma.

Metodi: Sono stati raccolti 10 mL di sangue periferico (EDTA) da pazienti pediatriche affette da osteosarcoma pre/post-chemioterapia neoadiuvante e controlli sani, dai quali sono state isolate le cellule mononucleate. È stato eseguito l'arricchimento con un sistema microfluidico indipendente da marcatori (Parsortix™), selezionando cellule con caratteristiche fisiche ascrivibili a potenziali cellule tumorali circolanti. Il prodotto arricchito è stato quindi fissato e marcato con DAPI, anticorpi anti-CD45 (controllo negativo), citocheratina 8/18/19 ed EPCAM (cellule circolanti a fenotipo epiteliale; E-CC), TWIST/vimentina (cellule circolanti a fenotipo mesenchimale; M-CC). Le cellule sono state contaminate e alcune di esse isolate attraverso il sistema DEPArray™. I dati sono riportati come mediana (range), i test di Wilcoxon/Mann-Whitney sono stati utilizzati laddove appropriato.

Risultati: Sono stati valutati 6 pazienti e 2 controlli. Pre-trattamento (n=6) sono state isolate 42 CC (4;256) di cui 11 E-CC (2;33) 15 M-CC (2;220). Post-terapia (n=5) sono state isolate 72 CC (4;247) di cui 1 E-CC (1;31) 48 M-CC (3;245). La differenza mediana tra pre/post (n=5) risulta di 42 CC (-182;223), -2 E-CC (-5;7), 36 M-CC (-177;226). Non è stata dimostrata una differenza significativa tra CC totali pre/post (p=0.51) e nei sottogruppi E-CC (p=0.50) M-CC (p=0.34). Nei controlli sono state identificate rispettivamente 1 E-CC e 2 M-CC con una differenza significativa rispetto ai campioni derivati da pazienti neoplastici (p<0.05).

Conclusioni: Con questo metodo è quindi possibile contare/isolare potenziali cellule tumorali circolanti, le quali potranno essere successivamente identificate univocamente come cellule neoplastiche attraverso

sequenziamenti a singola cellula, al fine di valutarne la correlazione con i parametri clinici.

P14**IDENTIFICAZIONE DI PROFILI DI ESPRESSIONE DI MICRORNA COME BIOMARCATORI PREDITTIVI NELLA PROGRESSIONE DEI GLIOMI DI BASSO GRADO IN ETÀ PEDIATRICA**

F. D'Antonio¹, Z. Spinelli², F. Conte³, S. Rossi⁴, Z.M. Besharat², A. Carai⁵, L. Massimi⁶, M. Gessi⁷, D. Figarella-Branger⁸, P. Paci⁹, F. Locatelli¹⁰, A. Mastronuzzi², E. Ferretti², F. D'Antonio¹¹

¹Department of Oncology/Hematology, Gene and Cell Therapy and Hemopoietic Transplant, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy; ²Department of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome, ³Department of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome, Italy, ⁴Institute for Systems Analysis and Computer Science "A. Ruberti" (IASI), National Research Council (CNR), Rome, Italy, ⁵Pathology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy, ⁶Department of Neuroscience and Neurorehabilitation, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy, ⁷Pediatric Neurosurgery, Policlinico Universitario A. Gemelli, Catholic University Sacro Cuore, Rome, Italy, ⁸Neuropathology Unit, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy, ⁹Aix-Marseille University, Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie, Hôpital de la Timone, F-13385 Marseille, France, ¹⁰Department of Computer, Control and Management Engineering, Sapienza University, Rome, Italy, ¹¹Department of Oncology/Hematology, Gene and Cell Therapy and Hemopoietic Transplant, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy, ¹²Department of Life, Health and Health Professions Sciences, Link Campus University, Rome, Italy

Introduzione: I gliomi pediatrici di basso grado (pLGG) rappresentano i tumori cerebrali più comuni nei bambini. Sebbene la prognosi sia generalmente favorevole, circa il 30% dei pazienti che non subiscono una resezione chirurgica completa sviluppa una progressione della malattia, richiedendo un trattamento oncologico adiuvante. L'individuazione di marcatori molecolari capaci di individuare precocemente i tumori che, dopo una resezione parziale, progrediscono necessitando di trattamenti come chemioterapia e/o radioterapia, assume un'importanza cruciale nelle decisioni relative alla gestione terapeutica di tali pazienti. I microRNA, piccoli RNA non-codificanti, sono implicati nella tumorigenesi e nella progressione del tumore. Data la loro stabilità e facilità di valutazione nei tessuti e nei fluidi biologici, possono essere considerati dei biomarcatori promettenti. Il nostro studio mira a identificare profili di espressione di microRNA nel tessuto tumorale che possano predire il rischio di progressione nei pLGG. Utilizzando un approccio basato sull'analisi di rete, i dati clinici saranno integrati con l'espressione dei

miRNA per migliorare l'identificazione dei pazienti a rischio di progressione della malattia.

Metodi: È stata valutata l'espressione dei microRNA in 76 campioni di pazienti affetti pLGG operati presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù dal 31 luglio 2015 al 31 novembre 2020. Per ogni paziente sono state valutate le caratteristiche del tumore, il tipo di chirurgia, i trattamenti sistemici ricevuti e lo stato di malattia durante il follow-up. Attraverso un approccio basato sull'analisi di rete, abbiamo integrato i dati clinici con i profili di espressione dei microRNA tissutali.

Risultati: La nostra analisi ha individuato 5 microRNA correlati alla progressione di malattia in pazienti affetti da pLGG sottoposti a chirurgia parziale.

Conclusioni: Il modello predittivo che abbiamo sviluppato, integrando microRNA e dati clinici, potrebbe essere uno strumento utile per supportare i medici nella scelta di una strategia terapeutica personalizzata. Al fine di confermare il ruolo predittivo dei nostri 5 microRNA, essi saranno testati in una coorte di validazione.

P15

IL CARCINOMA DELLA TIROIDE IN ETÀ PEDIATRICA: STUDIO MONOCENTRICO DI UNA PATOLOGIA RARA

A. Tagarelli¹, T.L. Pozzato¹, M. Iacobone², S. Zovato³, M.C. Affinità¹, A. Scagnellato¹, B. Coppadoro¹, I. Zanetti¹, G. Bisogno¹

¹Dipartimento di Salute della donna e del bambino, Clinica di Oncoematologia pediatrica, Università degli Studi di Padova, ²Unità di Endocrinochirurgia, Università degli Studi di Padova, ³Unità Operativa Tumori ereditari, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova, Italy

Introduzione: Il Carcinoma della Tiroide (CT) rappresenta un tumore raro in età pediatrica, diverso dell'età adulta per aspetti clinici e di biologia molecolare. I bambini presentano spesso una malattia aggressiva con metastasi linfonodali già alla diagnosi, ma con una prognosi eccellente. Abbiamo pertanto analizzato i dati raccolti nell'ambito della casistica dei pazienti affetti da CT nel centro di Padova negli ultimi 24 anni, per definire al meglio questa entità.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato pazienti <21 anni trattati presso il nostro Centro dal gennaio 2000 all'aprile 2024: 60 affetti da Carcinoma Differenziato (CD) insorto come primo tumore, 11 come secondo tumore e 8 affetti da Carcinoma Midollare.

Risultati: L'età mediana è risultata di 14.6 anni. Il 71% presentava metastasi linfonodali alla diagnosi ed il 31.7% dimensioni >2 cm. L'86% è stato sottoposto a tiroidectomia radicale e l'87% a linfadenectomia. Il 10% dei pazienti ha presentato un evento, nell'88% dei casi una recidiva locale. Per l'intera popolazione, con un follow up mediano di 3.9 anni, l'Event Free Survival (EFS) a 3 anni è risultata 92.9% (88.9% per i secondi tumori) e l'Overall Survival (OS) 100%. Considerando il CD insorto come primo tumore,

l'EFS non è significativamente diverso in base alle dimensioni (p 0.9), all'invasività (p 0.6), all'interessamento linfonodale (p 0.2), o all'approccio chirurgico iniziale (tiroidectomia vs emitiroidectomia, p 0.3). L'EFS è risultato invece statisticamente differente tra i pazienti sottoposti a terapia radiometabolica rispetto a chi non l'ha fatta (87.3% vs 100%, p 0.02), questi ultimi prevalentemente pazienti di età <10 anni senza interessamento linfonodale.

Conclusioni: Il CT in età pediatrica si presenta spesso in stadio avanzato ma ha un'ottima sopravvivenza, anche nei pazienti in cui insorge come secondo tumore. La terapia radiometabolica può essere evitata in pazienti piccoli senza interessamento linfonodale alla diagnosi.

P16

IMMUNOTERAPIA ADOTTIVA CON LINFOCITI T DIRETTI CONTRO L'ANTIGENE HER2 PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOSARCOMA O SARCOMA DI EWING

M. Aurigemma¹, G.M. Milano¹, A. Ottaviani¹, M. Becilli¹, F. Del Bufalo¹, A. Mastronuzzi¹, A. Paiardini², C. Quintarelli¹, F. Locatelli¹, B. De Angelis¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, Unità di Terapia Genica e Cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Scienze Biochimiche, Università Sapienza di Roma, Italy

L'osteosarcoma (OS) e il sarcoma di Ewing (EWS) sono tumori pediatrici rari, che colpiscono rispettivamente il 3-5% e l'1-3% dei pazienti pediatrici affetti da neoplasia. Queste neoplasie presentano una prognosi severa nei pazienti con malattia metastatica o ricorrente. Il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2), codificato dal proto-oncogene ERBB2, è noto per essere mutato o amplificato in numerose neoplasie. La sovra-espressione di HER2 è stata osservata in ~10-60% dei pazienti con OS e ~16% con EWS. Nella nostra Unità di ricerca abbiamo sviluppato due recettori CAR di terza generazione anti-HER2 disegnando i costrutti mediante approcci di bioinformatica strutturale e Homology Modelling. Questi costrutti contengono frammenti variabili a catena singola anti-HER2 derivati da Trastuzumab (HER2(Trast)CAR) e Pertuzumab (HER2(Pert)CAR). Le cellule T geneticamente modificate con HER2(Trast)CAR e HER2(Pert)CAR mostrano alti livelli di espressione per entrambi i costrutti [89%±6.2% e 81.2%±9%, rispettivamente, rispetto alle cellule T di controllo-non trasdotte (NT T), p<0.0001]. Lo studio funzionale *in vitro* ha dimostrato che le cellule HER2(Trast)CAR-T e HER2(Pert)CAR-T sono significativamente attive nel riconoscere ed eliminare le cellule di OS (SAOS-2) e EWS (A673). Infatti, in saggi di co-cultura le cellule HER2(Trast)CAR-T o HER2(Pert)CAR-T esplicano una significativa lisi fino al rapporto effetore: target (E:T) di 1:16 delle cellule SAOS-2 (p=0.0473 e

$p=0.0478$, rispettivamente rispetto alle cellule NT-T) e delle cellule A673 ($p<0.0001$ e $p<0.0001$, rispettivamente rispetto alle cellule NT-T). Tuttavia, nel modello animale di EWS, solo le cellule HER2(Trast)CAR-T al giorno +31 eradicano completamente il tumore (HER2(Trast)CAR T: $1.3e6\pm5.8e5$ photons/s; rispetto ai NT T: $2.2e9\pm1.4e9$ photons/s; $p=0,0163$), mentre le cellule HER2(Pert)CAR-T pur controllando significativamente la crescita del tumore (HER2 (Pert)CAR T: $5.7e8\pm6.1e8$ photons/s rispetto agli NT-T: $2.2e9\pm1.4e9$ photons/s; $p=0,0163$) non esplicano la stessa attività. Questi dati suggeriscono che una terapia adottiva con cellule HER2(Trast)CAR-T può rappresentare una valida opzione terapeutica nell'ambito dell'OS e EWS.

P17

IMMUNOTERAPIA COMBINATA CON VIRUS ONCOLITICO ARMATO DI UNA MOLECOLA CO-STIMULATORIA E EPHA2-ENGAGER PER IL TRATTAMENTO DEI GLIOMI DI ALTO GRADO

M. Ceccarelli¹, C. Pinacchio¹, G. Canciani¹, A. Mastronuzzi¹, G. Del Baldo¹, A. Carai², F. Locatelli¹, F. Del Bufalo¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, Unità di Terapia Genica e Cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

I gliomi di alto grado sono tra i tumori cerebrali pediatrici più comuni e sono associati a sopravvivenza a 5 anni <20% e sequele neurologiche e cognitive a lungo termine invalidanti. Nuovi approcci terapeutici sono necessari. All'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù abbiamo sviluppato un approccio combinato basato su un adenovirus oncolitico armato con il ligando (CD86) del co-stimolo delle cellule T CD28 (OA86) e un adenovirus non replicante codificante per un Engager Bispecifico delle cellule T (BiTE) diretto contro il recettore EphA2 (EAd). *In vitro*, l'effetto antitumorale dell'OA86+EAd è stato valutato in colture di cellule di glioblastoma umano (U373/U87) e di cellule T isolate da donatori sani. In entrambe le linee la presenza del BiTE ha dimostrato significativa efficacia antitumorale (% cellule apoptotiche, EAd+PanT vs NT+PanT: 88.17 ± 6.92 vs 20.50 ± 25.63 , $p=0.0022$ nelle U373); nella più resistente linea U87 il trattamento OA86+EAd ha incrementato significativamente il *killing* tumorale (% cellule apoptotiche, OA86+EAd+PanT vs EAd+PanT: 79.03 ± 10.40 vs 38.82 ± 18.29 , $p=0.0009$). L'analisi delle sottopopolazioni delle cellule T ha dimostrato una significativa attivazione/proliferazione sia delle CD4+ che delle CD8+, mentre lo studio del ruolo delle cellule Treg non ha mostrato attività antitumorale in presenza di *binding* mediante BiTE né significativa immunosoppressione. In due modelli murini ortotopici, l'OA86+EAd infuso intratumoralmente ha prodotto

una maggiore persistenza delle cellule T umane a livello cerebrale (valutata mediante bioluminescenza delle T: trattato vs NT, 1.623 ± 0.341 vs 0.836 ± 0.058 , $p=0.0070$ al giorno 29 post-infezione), con controllo tumorale prolungato nel tempo (decremento di 3.25 volte del segnale bioluminescente tumorale nel trattato vs NT, 80 giorni post-infezione virale). In conclusione, i nostri dati dimostrano che un approccio che combini l'attività oncolitica, la co-stimolazione mediante CD86 e la terapia genica con EphA2-BiTE induce un controllo tumorale duraturo in diversi modelli di glioblastoma e potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica più efficace e meno tossica rispetto ai trattamenti convenzionali.

P18

LA TERAPIA DI MANTENIMENTO NEI PAZIENTI CON RABDOMIOSARCOMA AD ALTO RISCHIO "REAL LIFE": DATI DI RIDUZIONE E OMISSIONE DELLE DOSI E IL LORO IMPATTO SULL'OUTCOME

D. Di Carlo¹, L. Lyngsie Hjalgrim², B. Coppadoro¹, M. Casanova³, A. Ferrari³, V. Minard-Colin⁴, H. Merks⁵, G. Bisogno¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Padova, Italy, ²Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ³Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy, ⁴Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, ⁵Prinses Maxima Center, Utrecht, Netherlands

Introduzione: Nello studio europeo randomizzato e controllato di fase3 RMS2005, la chemioterapia di mantenimento (CM) costituita da vinorelbina e ciclofosfamide a basse dosi è stata testata in pazienti affetti da rhabdomyosarcoma localizzato (RMS) ad alto rischio. I risultati del trial hanno mostrato che l'aggiunta di CM al trattamento standard con 9 cicli di chemioterapia e chirurgia/radioterapia ha migliorato la sopravvivenza globale. La CM è risultata tollerabile, ma le dosi dei farmaci sono state titolate empiricamente in base alla mielosoppressione, valutata tramite la conta dei globuli bianchi, dei neutrofili e delle piastrine. Aspetti come l'aderenza al trattamento e le dosi di farmaci effettivamente somministrate possono avere un impatto importante sui risultati di sopravvivenza.

Obiettivo: Valutare l'applicabilità della CM in real life valutando le dosi somministrate e il loro eventuale impatto sull'outcome.

Metodi: Sono stati analizzati 171 pazienti inclusi nel protocollo RMS2005 che hanno ricevuto la CM, per quantificare la deviazione dalle indicazioni in termini di dosi cumulative della terapia di mantenimento somministrate, e di dose nel tempo ("relative dose intensity"). Tali risultati sono stati messi inoltre in relazione all'outcome per studiare l'impatto della deviazione dal protocollo e delle dosi cumulative dei farmaci sulla sopravvivenza dei pazienti.

Risultati: L'analisi dei dati ha confermato la fattibilità della CM senza deviazioni significative dalle dosi previste. In particolare, la dose cumulativa mediana di

entrambi i farmaci somministrata è risultata essere 83% (IQR 71-96), la “relative dose intensity” 0.88 (IQR 0.68-1). Il 19% dei pazienti ha sviluppato un evento dopo lo stop terapia. Confrontando la dose cumulativa mediana e la “relative dose intensity” mediana del gruppo dei pazienti che hanno sviluppato evento rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato evento non sono emerse differenze statisticamente significative.

Conclusioni: La CM è fattibile e le modifiche di dose registrate non hanno avuto un impatto sull’outcome.

P19

L'USO DI FARMACI OFF-LABEL IN EMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO GIANNINA GASLINI

M. Nebiolo¹, T. Battaglia², L. Amoroso¹, S. Ferraresi², V. Iurilli³, M. Giaconia³, V. Livellara¹, E. Palmisani⁴, C. Milanaccio⁵, A. Garaventa¹

¹Università degli Studi di Genova, ²UOC Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³UOC Farmacia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴UOC Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵UOSD Neuro-Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Le terapie off-label consistono nell'utilizzo di farmaci impiegati con indicazioni diverse da quelle presenti in scheda tecnica, per età o patologia. Il loro impiego è sempre più frequente in ambito pediatrico in pazienti che non rispondono alle terapie di prima o seconda linea. Presso il dipartimento di emato-oncologia dell'Istituto G. Gaslini è stato condotto uno studio retrospettivo monocentrico, gennaio 2009-dicembre 2023, che ha permesso di raccogliere i dati di 183 pazienti ai quali è stata fatta prescrizione di farmaci off-label. Sono stati utilizzati 65 differenti farmaci off-label, per un totale di 219 prescrizioni. Il farmaco più utilizzato è stato la Rapamicina (19%), seguita dal Bevacizumab (7%). Le patologie maggiormente coinvolte sono state quelle ematologiche (40%), seguite dalle oncologiche (36%) e neuro-oncologiche (24%). Delle 219 prescrizioni, 194 sono state fatte a pazienti di età 2-17 anni, 17 per età \leq 1 anno, 8 per età $>$ 18 anni. Il 55% dei farmaci utilizzati hanno dato risposte positive con 26 risposte complete, 56 risposte parziali, 37 malattia stabile. In 76 casi si è avuta progressione di malattia (35%), in 24 casi il dato non è disponibile. I risultati preliminari del nostro studio hanno evidenziato un crescente utilizzo negli ultimi anni dei farmaci off-label in ambito emato-oncologico pediatrico, con buona risposta in più della metà delle prescrizioni effettuate. L'utilizzo dei farmaci off-label dà una concreta possibilità, ai pazienti per i quali ad oggi non esistono terapie efficaci, di avere una maggiore sopravvivenza, con discreta qualità di vita. Da qui la necessità di snellire l'iter burocratico per l'uso dei farmaci off-label e di stimolare l'interesse ad investire da parte delle case farmaceutiche in ambito pediatrico.

P20

OSTEOSARCOMA DI ALTO GRADO DEL DISTRETTO CRANIO-FACCIALE IN ETÀ PEDIATRICA: REVISIONE DELLA CASISTICA MONOISTITUZIONALE DELL'ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI DI MILANO

C. Meazza¹, F. Parisi², G. Sironi¹, F. Barretta³, A. Parafioriti⁴, R. Luksch¹, O. Nigro¹, L. Bergamaschi¹, M. Podda¹, A. Ferrari¹, M. Casanova¹, M. Terenziani¹, F. Spreafico¹, V. Biassoni¹, S. Elisabetta¹, S. Chiaravalli¹, G. Gattuso¹, S. Vennarini⁵, E. Pecori⁵, M. Massimino¹

¹SC Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ²UOC Oncologia Pediatrica IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Unità di Statistica Medica, Biometria e Bioinformatica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁴Dipartimento di Patologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Gaetano Pini, Milano, ⁵Dipartimento di Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori, Milano, Italy

Razionale: L'osteosarcoma (OS) del distretto cranio-facciale (CF) è una patologia rara in età pediatrica e rappresenta il 3-6% di tutti i casi di OS; a differenza dell'OS degli arti ha un'elevata tendenza alla recidiva locale e un basso rischio di metastasi. La mancanza di studi randomizzati ha reso difficile un consensus sullo standard terapeutico, ed in particolare su impiego di CT e RT. L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare le caratteristiche istologiche, la tipologia di trattamento locale e sistemico e l'outcome dei pazienti con OSCF.

Materiali e Metodi: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 11 pazienti (7F/4M) con OSCF di alto grado, con età \leq 17 anni, trattati presso l'INT Milano, dal 1991 al 2021. Per l'analisi descrittiva e la valutazione della progression-free-survival (PFS) i soggetti sono stati suddivisi in gruppi per caratteristiche di malattia e trattamento: sede e istologia favorevole o sfavorevole (mandibola vs mascella/fosse craniche e teca cranica; osteoblastico vs condroblastico), grado istologico (G3 vs G4) e radicalità chirurgica o meno (R0 vs R1).

Risultati: La maggior parte dei pazienti aveva sede e istologia sfavorevoli (72.7% e 63.6%), ed il 36.4% è risultato essere G4. La PFS a 5 anni è stata peggiore per i pazienti con sede ed istologia sfavorevole e con malattia G4 (50% vs 100%, 57% vs 75%, 85% vs 25%, rispettivamente). Il 36.3% è ricaduto localmente. L'unico paziente con R1 non sottoposto a RT è ricaduto precocemente; un solo paziente con R0 ha avuto una ricaduta tardiva (attualmente in RC). Chirurgia radicale, sede, istologia e grado istologico sono fattori prognostici per il controllo di malattia. Le tossicità acute e tardive non sono state trascurabili.

Conclusioni: Pur con il limite della numerosità del campione, sede, istologia, grading e radicalità chirurgica sono risultate impattanti sulla prognosi. E' fondamentale l'approccio multidisciplinare e la gestione di questi pazienti in centri di riferimento.

P21

OUTCOME CLINICO E SOPRAVVIVENZA IN PAZIENTI CON MEDULLOBLASTOMA INFANT: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

G. Del Baldo¹, V. Di Ruscio¹, G. Megaro¹, A. Cacchione¹, I. Alessi¹, E. Miele¹, A. De Salvo¹, G. Albino¹, S. Cipri¹, S. Rossi², I. Giovannoni², G.S. Colafati³, S. Vennarini⁴, A. Carai⁵, F. Locatelli¹, A. Mastronuzzi¹

¹Area di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Unità di Neuroradiologia Oncologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Unità di Radioterapia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁵Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Le strategie ottimali per il trattamento del medulloblastoma (MB) infant sono ancora oggi oggetto di dibattito. Sebbene sia noto che la radioterapia cranio-spinale (CSI) sia un trattamento efficace nei pazienti con MB, essa è associata ad importanti sequele. A tal proposito sono state sviluppate diverse strategie con l'obiettivo ritardare o evitare la CSI. Lo scopo dello studio è quello di descrivere l'outcome di una popolazione di pazienti affetti da MB infant trattati secondo le raccomandazioni AIEOP. Sono stati raccolti dati retrospettivi di 42 bambini con MB, diagnosticati prima dei 5 anni di età e trattati tra il 2007 e il 2023 presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Diciassette pazienti che hanno ricevuto radioterapia in prima linea sono stati esclusi e 25 pazienti (13 maschi, 12 femmine) con un'età mediana di 25,3 mesi alla diagnosi (intervallo 5-51,3) sono risultati idonei per l'analisi. Undici pazienti (44%) presentavano malattia metastatica alla diagnosi. Istotipo: 13/25 classico, 6/25 nodulare desmoplastico (DNMB), 4/25 con nodularità estesa (MBEN) e 2/25 a grandi cellule/anaplastico. Profilo di metilazione del DNA: sottogruppo SHH: 12/25, gruppo 3: 8/25 e gruppo 4: 5/25. Amplificazione di MYC rilevata in 3 casi. In cinque casi è stata riscontrata una sindrome di predisposizione al cancro. La durata mediana del follow-up è stata di 48 mesi. L'EFS a 24 e 60 mesi è stata rispettivamente 70.4% (95% CI: 47.5-84.8) e 65.0% (95% CI: 41.6-80.9). L'OS a 24 e 60 mesi è stata rispettivamente dell'80% (95% CI: 58.4-91.1) e 68% (95% CI: 46.1-82.5), con una sopravvivenza significativamente migliore per gli istotipi MBEN/DNMB. Abbiamo riportato elevati tassi di EFS e OS in una popolazione di bambini con MB trattati secondo le raccomandazioni AIOEP. I pazienti hanno mostrato un quoziente intellettivo medio nella norma a un follow-up mediano di 4 anni dalla diagnosi e nessuna tossicità a lungo termine.

P22

PRATICHE PER LA SICUREZZA ALIMENTARE E LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI: INDAGINE DEL GDL INFEZIONI E TERAPIA DI SUPPORTO

D. Leardini¹, G. Bossù¹, F. Venturelli¹, R. Masetti¹, E. Muratore¹, F. Baccelli¹, P. Gasperini², M. Faraci³, C. Pilotto⁴, L.P. Brescia⁵, N. Giurici⁶, A. Barone⁷, M. Menconi⁸, E. Soncini⁹, D. Onofrillo¹⁰, M. Spadea¹¹, F.P. Tambaro¹², F. Fabozzi¹³, K. Perruccio¹⁴, P. Casartelli¹⁵, Simona Rinieri¹⁶, Francesca Compagno¹⁷, Maria Grazia Petris¹⁸, Valeria Petroni¹⁹, Paola Muggeo²⁰, Antonio Grasso¹, Simone Cesaro²¹

¹IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, ²Ospedale Infermi di Rimini, ³IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Azienda sanitaria universitaria Friuli Centrale, Udine, ⁵Azienda Sanitaria Locale della provincia di Taranto, ⁶IRCCS Burlo Garofolo Trieste, ⁷Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, ⁸Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, ⁹Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia, ¹⁰Azienda Sanitaria Locale di Pescara, ¹¹Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ¹²AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ¹³IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ¹⁴Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia, ¹⁵Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ¹⁶Arcispedale S. Anna, Ferrara, ¹⁷Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia, ¹⁸Azienda Ospedale Università Padova, ¹⁹Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona, ²⁰Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico, Bari, ²¹Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italy

Introduzione: Le infezioni acquisite con gli alimenti sono un rischio per i pazienti oncoematologici pediatrici. È pratica comune adottare misure preventive riguardo la gestione degli alimenti. L'applicazione di tali misure è eterogenea e le evidenze scientifiche sono limitate. L'obiettivo dell'indagine è di valutare le modalità di gestione degli alimenti e la frequenza delle infezioni alimentari nei centri partecipanti al GdL Infezioni AIEOP.

Metodi: L'indagine è stata condotta tramite piattaforma digitale riguardo le indicazioni dietetiche, la gestione, la preparazione degli alimenti, e il ruolo della dieta. Sono stati raccolti con eCRF specifici casi di infezioni alimentari nel periodo 2014-2024.

Risultati: 21 Centri hanno aderito all'indagine, 14 con attività di trapianto allogenico. Il 90% dei centri ritiene importanti o molto importanti le raccomandazioni dietetiche che, in 19 centri, vengono fornite mediante specifici documenti interni, principalmente dall'oncologo pediatrico (95%), seguito dal nutrizionista (42%). Una dieta restrittiva in ospedale o a domicilio viene raccomandata nel 76% e 81% dei casi. Gli alimenti che si raccomanda di evitare sono principalmente latte non pastorizzato, formaggi con muffa, prodotti di pasticceria/gelateria, uova e carne crude, salumi stagionati, molluschi e crostacei. Il 66% dei centri raccomanda integratori, principalmente oligoelementi, vitamina D

ed integratori calorici. Il 28% dei centri non consente ai pazienti ricoverati di assumere alimenti provenienti da casa e il 33 non consente di ordinare alimenti da asporto. Il 95% dei centri fornisce indicazioni specifiche riguardo alla pulizia degli alimenti, che consistono principalmente nel lavare frutta non sbucciabile con disinfettanti specifici. Il 66% dei centri ha riportato pazienti con infezione alimentare.

Conclusioni: La maggioranza dei centri partecipanti fornisce raccomandazioni sulla gestione dietetica dei pazienti oncoematologici pur con una significativa eterogeneità. Questa indagine rappresenta un primo passo nel tentativo di standardizzare e migliorare a livello AIEOP le pratiche di *safety* alimentare e pone le basi per raccomandazioni condivise.

P23

QUANTO PUÒ DURARE LA "GOLDEN HOUR" NELLA GESTIONE DELLA FEBBRE IN NEUTROPENIA?

C. Verderio¹, F. Riccioni¹, B. Gregorio¹, M. Malinvernì¹, I. Villani¹, V. Passarella¹, S. Chiappa², V. Pintabona³, V.M. Folsi³, C. D'Ippolito³, F. Porta³, R.F. Schumacher³

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia*, ²*Pronto Soccorso Pediatrico Ospedale dei Bambini- ASST Spedali Civili, Brescia*, ³*Oncoematologia Pediatrica Ospedale dei Bambini- ASST Spedali Civili, Brescia, Italy*

La febbre in neutropenia è un'emergenza oncologica, che necessita di antibioticoterapia, idealmente entro 60 minuti (°) dall'arrivo in ospedale. Tuttavia, studi recenti considerano sufficiente un "time to antibiotics" (TTA) inferiore a 3h. Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico presso il nostro "Ospedale dei Bambini" degli Spedali Civili di Brescia per analizzare il TTA e identificare possibili miglioramenti. Nel periodo da Luglio 2021 a Giugno 2024, 50 pazienti oncologici hanno effettuato un totale di 72 accessi in Pronto Soccorso per febbre in neutropenia con TTA documentato. I 50 pazienti (33 femmine) avevano un'età compresa tra 7 mesi e 17 anni (mediana 6,5 anni). Di questi, 17 hanno effettuato due accessi, 4 tre accessi, 2 quattro accessi. Non si sono osservati differenze significative del TTA in base a età o sesso. Tutti i pazienti sono stati visitati entro 45° (mediana 10°) dal triage, il TTA dalla presa in carico era compreso tra 15° e 8h50° (mediana 1h47°); in 12 (17%) accessi il TTA è stato inferiore ai 60°, in 42 (58%) inferiore 120° e in 61 (85%) inferiore ai 180 minuti. Non sono state identificate differenze statisticamente significative del TTA (mediana) in relazione al momento dell'accesso: diurno (108°) o notturno (105°), infrasettimanale (107°) o nel weekend (107°) o al numero di accessi (primo episodio 103°, >1 episodio 107°) o alla diagnosi (LLA 99°, altri tumori 108°). Si segnala comunque un importante miglioramento del TTA di 24° tra i primi 18 mesi e gli ultimi 18 mesi del periodo in studio. Nessun episodio è stato letale. I nostri dati documentano la nota difficoltà

di raggiungere un TTA inferiore a 60° e sembrano confermare che, se la presa in carico dal medico avviene entro 60°, anche un TTA entro le 3h può essere considerato sufficiente in pazienti stabili.

P24

RACCOMANDAZIONI INTERSOCIETARIE AIEOP-SITIP SULLA PROFILASSI ANTIBATTERICA NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA PER MALATTIE ONCOLOGICHE

D. Zama¹, D. Leardini¹, F. Baccelli¹, E. Muratore¹, E. Castagnola², M. Del Bene³, M. De Luca⁴, E. Funicello⁵, F. Galaverna⁴, P. Muggeo⁶, R.M. Mura⁷, K. Perruccio⁸, E. Ricci², M. Spadea⁵, A. Lo Vecchio³, S. Cesaro⁹

¹*IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*, ²*IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova*, ³*Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Federico II, Napoli*, ⁴*IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*, ⁵*Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino*, ⁶*Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico, Bari*, ⁷*Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari*, ⁸*Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia*, ⁹*Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italy*

Introduzione: Le attuali raccomandazioni internazionali sulla gestione antinfettiva dei pazienti oncoematologici pediatrici sottoposti a terapie oncologiche non raccomandano l'uso routinario di profilassi antibiotica. Tuttavia, alcuni temi di interesse riguardo alla profilassi antibiotica quali il ruolo della diagnosi, della durata della neutropenia, lo screening delle colonizzazioni da batteri resistenti e l'*antibiotic stewardship* restano ancora oggetto di discussione.

Metodi: È stata inviata una survey ai centri AIEOP volta a valutare le strategie farmacologiche di profilassi antiinfettiva attualmente in uso. Sono stati poi individuati a partire dai risultati e dall'analisi della letteratura i temi di interesse clinico non affrontati esaustivamente dalle attuali linee guida internazionali. È stato creato un panel intersocietario di esperti composto da membri AIEOP e SITIP che ha formulato gli *statements* che sono stati successivamente votati tramite metodologia Delphi.

Risultati: Sono stati formulati 14 *statements* riguardanti 8 argomenti relativi al ruolo della diagnosi, della durata della neutropenia, dello screening delle colonizzazioni, dell'uso di score, dei programmi di antimicrobial stewardship e dell'ecologia locale nella scelta della profilassi antibiotica. Il panel si è espresso con maggiore consenso riguardo alla raccomandazione di non eseguire profilassi in pazienti sottoposti a terapia con anticorpi monoclonali e di non utilizzare la durata della neutropenia come criterio per iniziare la profilassi ed in ogni caso di limitarla al periodo di neutropenia severa (<500/mmc). Il panel ha espresso consenso riguardo al ruolo chiave dello screening per *multi-drug resistant bacteria* (MDR) e riguardo la necessità di implementare pratiche di antimicrobial stewardship

con consulto dello specialista infettivologo nella decisione terapeutica.

Conclusioni: L'aumento della prevalenza delle infezioni da batteri MDR richiede un attento bilancio rischio beneficio sull'uso della profilassi antibiotica pur potendo presentare questa vantaggi in limitati contesti clinici. Le raccomandazioni sviluppate possono rappresentare uno strumento utile al clinico nel guidarlo nella decisione di applicare tali terapie in contesti altamente selezionati.

P25

SARCOMA DI EWING DEL MASSICCIO FACCIALE E DEL CRANIO: UNA SERIE PEDIATRICA MONOCENTRICA

V. Di Ruscio¹, U. Urbani², I. Russo¹, A. Di Giannatale¹, E. Miele¹, A. Stracuzzi³, R. Alaggio³, S. Vennarini⁴, E. Meldolesi⁵, A. Mastronuzzi¹, G. Del Baldo¹, M.D. De Pasquale¹, A. Serra¹, M. Zama², G.M. Milano¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Terapia genica e cellulare e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ²Unità Operativa Complessa di Chirurgia Plastica e Maxillofacciale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ³Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ⁴Unità di Radioterapia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, ⁵Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italy

I sarcomi di Ewing (SE) originano in meno del 3% dei casi nella regione testa-collo ed ancor più rare sono le localizzazioni al massiccio facciale o alla teca cranica. Dal 2000 al 2022 presso il nostro centro sono stati diagnosticati 131 SE, di cui 10 (7%) avevano localizzazione maxillo-facciale/teca cranica. Le caratteristiche cliniche erano: età mediana 10 anni (range 3-18); localizzazione di malattia: 6 seni paranasali (1 dal seno sfenoidale, 5 dal seno mascellare), 2 mandibola e 2 cranio. Tre pazienti erano metastatici (1 polmone, 2 polmone e osso). Tutti i pazienti sono stati trattati con chemioterapia (CT) secondo protocolli in uso. Il trattamento locale è stato effettuato con radioterapia (RT) in 4 pazienti post-Busulfano-Melphalan (BuMel), RT e chirurgia in 4, solo chirurgia in 2. La chirurgia è stata posticipata dopo BuMel in 5 pazienti, un paziente è stato operato alla diagnosi. Tutti i pazienti hanno ottenuto radicalità chirurgica con margini ampi. La ricostruzione con innesto osseo autologo o fibula free-flap è stata utilizzata rispettivamente in 3 e 2 casi. In 4/5 pazienti operati post-BuMel la necrosi post-CT è risultata >90%. Gli eventi riportati sono stati: 1 recidiva locale a 24 mesi e 3 ricadute a distanza a 8, 29 e 44 mesi, nei 3 pazienti metastatici già all'esordio. L'EFS mediana è stata di 26 mesi (range 8-44), l'OS di 60 mesi (range 12-150). Attualmente, 6 pazienti sono in prima remissione completa (RC), 2 deceduti, 1 vivo in recidiva

metastatica e 1 perso al follow-up in RC a 18 mesi dall'esordio. Sebbene si tratti di una piccola casistica, i nostri dati confermano che il trattamento locale multimodale con chirurgia e/o RT permette un miglior outcome, sia oncologico che funzionale nei pazienti con SE maxillo-facciale. Certamente la presenza di metastasi e la scarsa risposta alla CT si confermano fattori prognostici negativi.

P26

SIGNIFICATO PROGNOSTICO DELLA MALATTIA DISSEMINATA NEL SANGUE MIDOLLARE DI PAZIENTI PEDIATRICI CON SARCOMA DI EWING

L. Tombolan¹, F. Stefanachi¹, D. Di Carlo², E. Turolla², I. Zanetti¹, B. Coppadoro², M. Pierobon¹, M.C. Affinità¹, F. De Leonardis³, R. Mura⁴, M. Provenzi⁵, C. Manzitti⁶, G. Bisogno²

¹UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, ²UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ³Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico OncoEmatologia Pediatrica, Bari, ⁴SC Oncoematologia pediatrica- ARNAS Brotzu, Cagliari, ⁵Oncologia Pediatrica Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ⁶IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Nei pazienti con Sarcoma di Ewing (EwS) la presenza di metastasi alla diagnosi rappresenta il fattore prognostico più rilevante. Al momento la PET-FDG rappresenta la metodica di scelta per l'identificazione di metastasi midollari. L'agoaspirato midollare, tuttavia, permette di indagare, tramite l'indagine molecolare, anche la presenza a livello midollare di Malattia Minima Disseminata (MMD), ossia cellule tumorali non organizzate in metastasi, il cui valore prognostico non è completamente conosciuto. L'obiettivo dello studio è stato valutare il significato prognostico della positività molecolare su sangue midollare (BM) alla diagnosi per i trascritti di fusione più frequentemente riscontrati nel EwS, *EWSR1::FLI1* e *EWSR1::ERG*. Nello studio retrospettivo multicentrico sono stati reclutati i pazienti di età inferiore a 18 anni, con diagnosi di EwS tra il 2005 e 2020, di cui era disponibile un campione di BM alla diagnosi. L'espressione di *EWSR1::FLI1* e *EWSR1::ERG* è stata analizzata tramite PCR quantitativa (qPCR). Il valore prognostico è stato analizzato in termini di EFS e OS. In totale sono stati arruolati 140 pazienti. La MMD su BM è risultata valutabile in 119/140 e positiva in 18/119 pazienti, di questi 15/18 presentavano metastasi alla diagnosi (M1), 5/15 metastasi midollari. All'analisi univariata, la positività della MMD su BM è risultata significativamente associata a prognosi sfavorevole con EFS a 5 anni pari a 16.7 (95%IC4.1-36.5) vs 65.7 (95%IC55.4-74.2) (p<0.0001) e OS a 5 anni 35.9 (95%IC8.6-47.7) vs 80.9 (95%IC71.7-87.4) (p<0.0001). L'analisi multivariata ha confermato il significato prognostico della MMD su BM sia in EFS (p=0.0115) che OS (p=0.0052). Il valore

prognostico della MMD è emerso in particolare nei pazienti M1, M1 con sola localizzazione polmonare e M1 senza evidenza istologica o radiologica di metastasi midollari. In conclusione, l'analisi molecolare della MMD mediante qPCR su BM alla diagnosi ha consentito di identificare pazienti con outcome particolarmente sfavorevole.

P27

SOPRAVVIVENZA DEI PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA (NB) TRA IL 1979 E IL 2018: REPORT DEL REGISTRO ITALIANO NEUROBLASTOMA (RINB)

G. Fiumana¹, M. Fragola², M. Conte³, M. Rabusin⁴, A. Di Cataldo⁵, R. Luksch⁶, M.A. De Ioris⁷, F. De Leonardi⁸, A. Tondo⁹, E. Viscardi¹⁰, M. Bianchi¹¹, S. Ruotolo¹², G. Fiumana³

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*, ²*Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova*, ³*UOC Oncologia, Dipartimento di Ematologia e Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova*, ⁴*Dipartimento di Pediatria, Istituto per la salute materno-infantile, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste*, ⁵*UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Policlinico di Catania*, ⁶*SC Pediatria Oncologica, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*, ⁷*Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*, ⁸*Dipartimento di Pediatria, AO Policlinico di Bari, Bari*, ⁹*Dipartimento di Ematologia-Oncologia, Ospedale pediatrico Anna Meyer, Firenze*, ¹⁰*Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera di Padova*, ¹¹*SC Oncoematologia Pediatrica e centro Trapianti, Presidio Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*, ¹²*Dipartimento di Emato-Oncologia pediatrica, Ospedale pediatrico Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy*

L'obiettivo dello studio è valutare l'andamento dal 1979 al 2018 della sopravvivenza a cinque anni (Overall Survival (OS) e Progression Free Survival (PFS)), dei pazienti con NB o ganglioneuroblastoma nodulare rispetto alle caratteristiche cliniche all'esordio. Abbiamo considerato 5 periodi di diagnosi, suddivisi in base a: 1985 intensificazione chemioterapica, 1992 valutazione MYCN, 1999 centralizzazione istologica, 2011 utilizzo dell'immunoterapia. Nel RINB da gennaio 1979 a dicembre 2018 sono stati arruolati 3279 pazienti (0-18 anni), corrispondenti a circa 85 pazienti/anno, con incidenza rispetto alla popolazione generale di 6.8 casi per milione (picco di 9.6 casi per milione nel 1999-2010). Il rapporto maschi:femmine è risultato 1.2. I pazienti hanno presentato complessivamente stadio L1 nel 24% nei casi, L2 nel 22%, M nel 45%, Ms nel 9%, con significativa riduzione nel 2011-2018 di pazienti L1 (13.5%) e aumento di L2 (29%). I pazienti che hanno presentato una progressione/recidiva sono significativamente diminuiti, passando dal 64%

nel 1979-84 al 35% nel 2011-18, con aumento del tempo di recidiva (oltre 18m 27% nel 1979-84 e 60% nel 2011-18). Dal 1979 al 2018 si è registrato un aumento di 5y-OS (da 37% a 72%) e 5y-PFS (da 33% a 61%). Considerando la stadiazione, i pazienti L1 hanno mostrato una OS>90% stabile nel tempo ($p=.112$), nei L2 è migliorata significativamente (dal 33% all'89%) con stabilizzazione negli ultimi due periodi; nei Ms risulta 91% nel 2011-2018. Il miglioramento più importante in termini di OS si è osservato per lo stadio M passando dal 9% nel 1979-84 al 51% nel 2011-18. La 5y-OS e la 5y-PFS risultano significativamente migliori ($p<.001$) nei pazienti con età <18 mesi, localizzati, MYCN non amplificati, VMA/HVA ≥ 0.5 , LDH e ferritina normali. L'outcome dei bambini con NB è progressivamente migliorato negli anni sia in termini di OS che PFS, sebbene resti non soddisfacente nei pazienti a rischio elevato.

P28

SVILUPPO DI UN NUOVO CAR CONTRO I FIBROBLASTI ASSOCIATI AL TUMORE PER BERSAGLIARE IL MICROAMBIENTE TUMORALE (TME) NEI TUMORI SOLIDI

M.C. Quadraccia¹, S. Manni¹, M. Pezzella¹, M.G. Milano¹, D. Pagliara¹, F. Del Bufalo¹, A. Mastronuzzi¹, C. Quintarelli¹, B. De Angelis¹, F. Locatelli¹

¹*Dipartimento di Onco-Ematologia, Unità di Terapia Genica e Cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy*

I fibroblasti associati al cancro (CAF) sono una popolazione cellulare eterogenea con alto grado di plasticità, presenti nello stroma dei tumori solidi primari e metastatici con elevato contenuto stromale, come il cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC), cancro pancreatico e i sarcomi. I CAF influenzano il comportamento delle cellule tumorali, favorendone la progressione e metastatizzazione, la resistenza alle terapie e contribuiscono alla formazione di un microambiente tumorale immunosoppressivo. Per questo motivo i CAF sono un bersaglio ideale verso il quale sviluppare nuove proposte di terapia genica. Abbiamo dimostrato, in due modelli preclinici *in vitro*, che la linea di CAF, derivata dal tessuto polmonare (CAF07AD), incrementa di oltre due volte la velocità di crescita sia delle cellule di osteosarcoma (OS) MG63 e HOS, che di cancro al polmone non a piccole cellule (NSCLC) H2228 ($p\leq 0.05$), quando sono co-coltivate nel rapporto 1:1. Questo dato è stato confermato anche su un modello di xenograft murino di H2228/CAF07AD ($p\leq 0.05$). La proteina attrattiva dei fibroblasti (FAP), una glicoproteina transmembrana di tipo II, è espressa dal 100% dei CAF (inclusi i CAF07AD), ma anche da una serie di tumori. Nei nostri modelli tumorali, FAP è espresso nel 100% della linea NSCLC H2228, 24% delle cellule di MG63 e 21% delle cellule HOS. Abbiamo prodotto un recettore CAR di seconda generazione diretto contro FAP, che

in seguito a trasduzione retrovirale, si esprime ad elevati e stabili livelli in cellule T [82%±5% p<0.0001 vs cellule T non-trasdotte]. In saggi di co-cultura, le cellule CAR.FAP T, controllano efficacemente sia la crescita della linea di NSCLC (H2228) che dei CAF polmonari (CAF07AD), nel rapporto 1:1 (p≤0.05). Questi risultati suggeriscono come un CAR diretto sia contro il tumore che il suo stroma (CAF) possa essere una strategia efficace per potenziare la terapia CAR T nell'ambito dei tumori solidi.

P29

SVILUPPO DI UNA TERAPIA GENICA CON CELLULE ANTI GD2.CAR T PER IL MEDULLOBLASTOMA

M. Pezzella¹, R. Ciccone¹, C. Quintarelli¹, S. Manni¹, A. Ottaviani¹, M. Guercio¹, F. Del Bufalo¹, M.C. Quadraccia¹, S. Di Cecca¹, M. Sinibaldi¹, M. Aurigemma¹, L. Iaffaldano¹, A. Sarcinelli¹, M. Ceccarelli¹, A. Carai¹, G. Del Baldo¹, M. Becilli¹, A. Mastronuzzi¹, B. De Angelis¹, F. Locatelli¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, Unità di Terapia Genica e Cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Il Medulloblastoma (MB), che rappresenta il tumore cerebrale maligno più frequente nei bambini, ha una prognosi infausta in circa il 30% dei casi. È suddiviso in quattro sottogruppi molecolari: Wingless (WNT), Sonic Hedgehog (SHH), Gruppo 3 e 4. L'attuale standard di cura, che comprende chirurgia, radioterapia e chemioterapia, è spesso responsabile di effetti collaterali cognitivi, neurologici ed endocrini. Una proposta terapeutica alternativa è rappresentata dalla terapia adottiva con cellule CAR-T diretta contro l'antigene GD2. Il disialoganglioside GD2 è un antigene glicolipidico espresso ad alti livelli in numerosi tumori solidi quali i neuroblastomi e gliomi H3K27M, mentre la sua rilevanza nel campo dei MB non è ancora ben stabilita. Per tale motivo, abbiamo valutato l'espressione del GD2 su 52 biopsie di pazienti trattati presso il nostro istituto. L'analisi citofluorimetrica ha mostrato una positività nell'86,2% dei tessuti analizzati, con i sottogruppi SHH e Gruppo 3/4 che esprimono i livelli più alti dell'antigene, rispetto al sottogruppo WNT che riporta un'espressione meno omogenea nei pazienti studiati. Abbiamo quindi investigato *in vitro* l'attività antitumorale delle cellule CAR.GD2.28.4-1BBζ (CAR.GD2)-T, già impiegate in clinica per neoplasie solide extracraniche GD2+, eseguendo delle co-culture al rapporto effetttore:target di 1:1. Le cellule CAR.GD2-T eliminano efficacemente le linee MB-D283 (Gruppo 3), DAOY(SHH) e PDX-MED411(SHH). Nei modelli ortotopici *in vivo*, i tumori MB-D283 e DAOY vengono completamente eradicati dalle cellule CAR.GD2 T, prolungando significativamente la sopravvivenza dei topi trattati. Il pretrattamento con l'inibitore di EZH2 Tazemetostat incrementa l'espressione di GD2 sulle linee di MB

sensibilizzandole all'attività citotossica delle cellule CAR.GD2-T. Il farmaco AP1903, in grado di attraversare la barriera ematoencefalica murina, elimina efficacemente sia le cellule CAR.GD2-T circolanti che quelli infiltranti il tumore. Attualmente, è in corso in OPBG un trial clinico di Fase I/II (NCT05298995) per valutare la sicurezza e l'efficacia terapeutica della terapia CAR.GD2-T nei pazienti MB ad alto rischio.

P30

TERAPIA RADIOMETABOLICA CON METAIODOBENZILGUANIDINA (MIBG) IN PAZIENTI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA REFRAATTARIO/RECIDIVATO: EFFICACE TERAPIA COME REINDUZIONE PRE IMMUNOTERAPIA

M.A. De Ioris¹, F. Del Bufalo¹, F. Fabozzi¹, M.F. Villani², A. Di Giannatale¹, C. Altini³, M.L. D'Andrea⁴, G. Del Baldo¹, A. Mastronuzzi¹, M.C. Garganese⁵, F. Locatelli¹

¹Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Medicina Nucleare Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Medicina Nucleare Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Imaging Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁵Medicina Nucleare Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Introduzione: La prognosi del neuroblastoma (NB) recidivante/refrattario (RR) è inferiore al 20%.

PAZIENTI E METODI: I pazienti affetti da NBRR sono stati arruolati in uno studio osservazionale prospettico basato su due infusioni di 131I-mIBG più Melfalan (110 mg/m²) con supporto di cellule staminali emopoietiche. La dose della prima somministrazione è stata alla dose di 12 mCi/kg mentre la seconda dose è stata modulata per raggiungere una dose totale assorbita dal corpo intero (WB dose) di 4 Gy.

Risultati: Sono stati trattati 26 pazienti con una malattia mIBG avida: 23 con coinvolgimento osso/midollo osseo e 21 con captazione nel sito primario o tessuti molli. Il SIOPEN Skeletal Score era 10 (intervallo 1-70). La dose cumulativa mediana assorbita dal WB è stata di 3,69 Gy (intervallo 1,61-5,62 Gy); 18/26 (70%) hanno ricevuto una dose cumulativa >3,5 Gy. La terapia è stata ben tollerata; 1 mucosite di grado 4 in assenza altre tossicità extra-ematologiche di grado 4. L'ipotiroidismo è stato segnalato in 6 pazienti dei 14 pazienti vivi. OS a 5 anni è 48% (IC 95% 26%-68%) e l'EFS 42% (IC 95% 23%-60%). Dopo il trattamento, il SIOPEN Skeletal Score era 6 (intervallo 0-70), nel 52% <7; in 12 su 23 il punteggio è diminuito del 37,5% (range 43%-100%). Considerando la malattia scheletrica e midollare, l'ORR è stato del 17% mentre per i tessuti molli è stato del 19% con un ORR complessivo 15%. I risultati sono in linea con i lavori prospettici multicentrici più recenti.

Conclusioni: Il 52% dei pazienti hanno ottenuto un SIOPEN Skeletal Score inferiore a 7. La terapia mIBG si conferma un trattamento efficace come parte di una

strategia di re-induzione pre-consolidamento con strategie di immunoterapie cellulari come le cellule CAR-T.

P31

TUMORI PANCREATICI IN ETÀ PEDIATRICA: ESPERIENZA ALL'ISTITUTO G. GASLINI

F. Parisi¹, T. Battaglia¹, F. Palo², S. Avanzini², V. Livellara¹, S. Sorrentino¹, J. Ferro³, E. Arkhangelskaya⁴, M. Conte¹

¹UOC Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²UOC Chirurgia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³UOC Anatomia Patologica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴UOC Radiologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: I tumori primitivi del pancreas in età pediatrica sono rari, hanno maggior incidenza nel sesso femminile e in età adolescenziale. Le caratteristiche istologiche differiscono rispetto all'età adulta così come la prognosi e la presentazione clinica è spesso aspecifica. Più frequente è la diagnosi nel contesto di sindromi predisponenti.

Risultati: Nel periodo 01/2015 – 12/2023 nel nostro Istituto sono stati diagnosticati 6 casi (5F, 1M) di tumore primitivo del pancreas, di età compresa tra i 10 e 17 anni con una mediana di 13 anni. Il tumore era localizzato in 5/6 casi nel tratto corpo-coda, in un solo caso interessava la testa del pancreas. La sintomatologia d'esordio era aspecifica, eccetto un singolo caso esordito con quadro di pancreatite acuta correlato a sanguinamento post-traumatico della lesione. Tutti e 6 i casi sono stati sottoposti a chirurgia e l'esame istologico ha documentato 4 casi di tumore pseudopopillare, 1 caso di cistoadenoma e 1 caso di sarcoma di Ewing primitivo del pancreas risultato poi metastatico al fegato. A completamento della nostra casistica segnaliamo anche un settimo caso di pancreatoblastoma associato a neuroblastoma surrenalico in un neonato affetto da sindrome di Beckwith-Wiedemann. L'imaging pre-operatorio (TC/RMN/CEUS) non ha consentito in nessun caso di porre una diagnosi di natura a causa dell'eterogeneità delle lesioni. La chirurgia è risultata terapeutica in 6/7 casi. In 2/7 (2.8%) casi si sono verificate complicanze post chirurgiche: 1 raccolta sieromatosa infetta e 1 pseudocisti a 3 mesi dall'intervento seguita da litiasi colecistica a più di 12 mesi, entrambe trattate chirurgicamente.

Conclusioni: La diagnosi differenziale delle masse pancreatiche in età pediatrica è complessa e la chirurgia risulta la strategia terapeutica di scelta. La prognosi a distanza (mediana 42 mesi) nella nostra esperienza è risultata ottima, con una sopravvivenza del 100%.

P32

TUMORI PRIMITIVI DEL POLMONE IN ETÀ PEDIATRICA: CASISTICA DELL'ISTITUTO G. GASLINI

P. Borgia¹, T. Battaglia², B. Cafferata³, L. Anfigeno⁴,

A. Conte⁵, A. Florio¹, V. Livellara², F. Rizzo⁶, P. Salvati¹, M. Torre⁷, M. Conte², O. Sacco¹

¹Unità di Pneumologia ed Endoscopia Respiratoria, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Unità Operativa Complessa di Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Unità di Anatomia Patologica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostica Integrata, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute materna e bambino, Università di Genova, ⁶Dipartimento di Radiologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁷Chirurgia Toracica e delle vie aeree, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: I tumori primitivi del polmone (TPP), entità rara in età pediatrica, rappresentano una sfida diagnostica poiché spesso i sintomi d'esordio possono simulare condizioni cliniche più comuni, quali processi infiammatori o asma. Ad oggi manca un approccio standardizzato evidence-based per la gestione di tali neoplasie. Questo studio mira a condividere l'esperienza di un centro pediatrico, offrendo una visione dettagliata sulle caratteristiche cliniche, istopatologiche, radiologiche, il trattamento e l'esito a lungo termine dei TPP in età pediatrica.

Metodi: Studio retrospettivo condotto presso l'Ospedale Pediatrico Gaslini, includendo pazienti con diagnosi di TPP nel periodo compreso tra gennaio 2016 e gennaio 2024.

Risultati: Sono stati identificati nove pazienti, sei maschi e tre femmine. Età media (\pm SD) alla diagnosi di 8,87 \pm 5 anni. Il sintomo di presentazione più comune è stata la polmonite ricorrente, riscontrato in quattro pazienti; tre pazienti presentavano storia di tosse persistente e wheezing, un paziente segnalava dolore toracico intermittente, mentre in un caso il riscontro è stato incidentale, a seguito di TC per trauma toracico. La durata media dei sintomi è stata di 1,17 \pm 1,18 anni. Le diagnosi istopatologiche sono state tumore carcinomatoide tipico (n=2) e atipico (n=2), tumore miofibroblastico infiammatorio (n=2), neoplasia mesenchimale (n=1), carcinoma mioepiteliale (n=1) e blastoma pleuropolmonare (n=1). Sette pazienti hanno mostrato risposta completa dopo chirurgia radicale, tempo medio di follow-up di 4,72 anni (IQR 2,88 anni). La paziente con carcinoma mioepiteliale è stata trattata con chemioterapia adiuvante e ha sviluppato recidiva di malattia dopo 17 mesi dal termine del trattamento. Il trattamento chemioterapico neoadiuvante per il blastoma pleuropolmonare è attualmente in corso.

Conclusioni: I TPP possono avere esito favorevole nei bambini, ma la presentazione clinica aspecifica può condurre a ritardi diagnostici. Pertanto, sottolineiamo l'importanza di effettuare approfondimenti strumentali in casi di sintomi respiratori persistenti e refrattari alla terapia. La diagnosi precoce, associata a chirurgia radicale, migliora significativamente la prognosi.

P33

USO DELLA INTELLIGENZA ARTIFICIALE (IA) PER ESPLORARE I DATABASE ONLINE DEI PROFILI DI ESPRESSIONE GENICA RELATIVI ALLA SENSIBILITÀ AI FARMACI DI MOLTEPLICI LINEE TUMORALI: UN APPROCCIO BIOINFORMATICO PER SBLOCCARE TERAPIE MIRATE NELL'OSTEOSARCOMA

A. Di Gangi¹, F. Carli², L. Bisceglia², F. Lessi³, M. Morelli³, L. Coccoli⁴, A. Franchi⁵, G. Casazza⁴, F. Raimondi², C.M. Mazzanti³

¹Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa / Fondazione Pisana per la Scienza, Pisa, ²Laboratorio di Biologia Bio@SNS, Scuola Normale Superiore, Pisa, ³Fondazione Pisana per la Scienza, Pisa, ⁴UO Oncematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, ⁵Sezione di Patologia, Dipartimento di Ricerca Traslazionale, Università di Pisa, Italy

L'osteosarcoma è una neoplasia aggressiva con un ampio profilo di farmacoresistenza nei pazienti recidivati/refrattari alla chemioterapia di prima linea. Senza target terapeutici specifici, è necessario ricercare approcci alternativi per ottimizzare la terapia antineoplastica. Utilizzando ampi dataset per il profiling della sensibilità ai farmaci basati su linee cellulari neoplastiche, abbiamo applicato un algoritmo di intelligenza artificiale per esplorare nuovi approcci terapeutici partendo dai dati di trascrittomici.

Metodi: Abbiamo analizzato il profilo di espressione genica di 12 campioni FFPE da pazienti pediatrici con osteosarcoma. L'algoritmo sviluppato presso il Bio@SNS della Scuola Normale Superiore utilizza dataset esistenti (GDSC, PRISM) per creare modelli predittivi di sensibilità ai farmaci. Il modello di machine learning è stato addestrato su dati trascrittomici di linee cellulari per prevedere la concentrazione inibitoria di crescita (IC50). Sono stati usati modelli di linguaggio per espandere le descrizioni dei meccanismi d'azione dei farmaci, evidenziando geni/vie coinvolti nella risposta ai farmaci.

Risultati: Abbiamo ottenuto punteggi di sensibilità per 280 farmaci antineoplastici, con il modello che evidenzia i principali geni coinvolti nelle vie mirate. I 12 campioni sono stati raggruppati in base ai loro profili di sensibilità ai farmaci. Per convalidare le previsioni del modello, identificheremo campioni rappresentativi con specifiche sensibilità ai farmaci, rafforzando l'affidabilità e la traslabilità clinica del modello.

Conclusioni: Il modello rappresenta un cambiamento di paradigma nella ricerca sull'osteosarcoma, offrendo uno strumento potente per future esplorazioni. Sulla base dei risultati e dello studio delle vie più comuni mirate dai farmaci più efficienti, possiamo compilare un elenco di potenziali nuovi farmaci da testare *in vitro* su cellule primarie di osteosarcoma e traslare in clinica. Utilizzando queste piattaforme ad alta capacità e set di farmaci più ampi su coorti di pazienti diverse, i nostri risultati promettono avanzamenti nel trattamento dell'osteosarcoma, offrendo nuova speranza a pazienti e clinici.

P34

UTILIZZO DI AGONISTI DELLA TROMBOPOIETINA PER IL TRATTAMENTO DI POOR GRAFT FUNCTION O PIASTRINOPENIA DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI AUTOLOGHE

D. Leardini¹, A. Di Battista¹, R.M. Mura², R.E. Saia³, F. Baccelli¹, F. Mercolini¹, A. Prete¹, R. Masetti¹

¹IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ²Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, ³Ospedale Infermi di Rimini, Italy

Introduzione: Gli agonisti della trombopoietina (TPO), quali eltrombopag o romiplostim, si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'anemia aplastica severa e delle porpora trombocitopenica cronica negli adulti e nei bambini. Esistono report del loro utilizzo anche nel contesto del trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) allogenico per il trattamento della *poor graft function* (PGF). Non sono disponibili dati riguardo al loro utilizzo nel setting del TCSE autologo.

Metodi: Abbiamo valutato in uno studio retrospettivo osservazionale multicentrico l'utilizzo e l'efficacia di agonisti TPO per il trattamento di PGF/piastrinopenia dopo TCSE autologo. Sono stati inclusi pazienti <21 anni sottoposti a TCSE autologo per qualsiasi indicazione, trattati con agonisti TPO per PGF/piastrinopenia. Risultati: Sono stati inclusi 6 pazienti, sottoposti a TCSE autologo all'età mediana di 7.1 anni (range, 2.1-14.1) per neuroblastoma (3) e sarcoma di Ewing (3). I pazienti hanno ricevuto un numero mediano di cellule CD34+ pari a $5.8 \times 10^6/\text{kg}$ del ricevente (range, 4.5-7.8) da sangue periferico e midollare in 4 e 2 casi, rispettivamente, dopo condizionamento con busulfano e melphalan in tutti i casi. Diagnosi di PGF/piastrinopenia è stata posta a una mediana di 69 giorni (range, 30-453) dopo TCSE autologo. Il trattamento con agonista TPO è stato iniziato dopo una mediana di 142 giorni (range, 43-626) dal trapianto al dosaggio mediano di 2.0 mg/kg (0.5-2.4). Modifiche del trattamento sono state riportate in 4 pazienti: in 3 è stato aumentato il dosaggio; in 1 è stato sospeso per ipertransaminasemia; in 1 è stato effettuato passaggio/switch a romiplostim per mancata risposta. In totale, 4 pazienti hanno presentato una risposta completa mentre 2 una risposta parziale.

Conclusioni: L'utilizzo di agonisti di TPO per il trattamento di PGF/piastrinopenia post TCSE autologo è *feasible* con buoni tassi di risposta. Coorti più numerose e approcci prospettici potranno ulteriormente chiarire l'efficacia ed i fattori clinici associati alla risposta.

P35

UTILIZZO DI MEK INIBITORI IN MONOTERAPIA IN PAZIENTI DI ETÀ PEDIATRICA AFFETTI DA NEOPLASIE MAPK/ERK MUTATE

A. Cacchione¹, F. D'Antonio¹, V. Capelli¹, A.M. Greco², T. Corsetti³, M.G. Cefalo¹, V.A. Dell'anna¹, G. Del Baldo¹, G. Megaro¹, V. Di Ruscio¹, M. El Hachem⁴, A. Diociaiuti⁴, F. Locatelli¹, A. Mastronuzzi¹

¹Oncoematologia, Trapianto Emopoietico e Terapie Cellulari, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Farmacia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Farmacia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Dermatologia e Genodermatosi, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Razionale: I gliomi di basso grado (pLGG) sono i tumori cerebrali più frequenti nell'età pediatrica, rappresentandone il 30-40% [1]. I pLGG presentano attivazione della via MAPK/ERK, la stessa attivata nei neurofibromi plessiformi (PN), neoplasie benigne dei nervi periferici in pazienti con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1). Inibitori specifici di MEK (iMEK) sono ora disponibili per queste neoplasie [2][3].

Metodi: Lo studio ha analizzato la tossicità presentata dai pazienti trattati in monoterapia con iMEK (selumetinib o trametinib) in seconda linea per pLGG oppure in prima linea per PN inoperabili e sintomatici. Trametinib è stato somministrato alla dose di 0.025 mg/kg/die e selumetinib alla dose di 25 mg/m²/bid. Gli eventi avversi sono stati classificati con l'utilizzo dei criteri di NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, versione 5.0 [4].

Risultati: Un totale di 51 pazienti (età mediana di 10.6 anni, range: 1-24) sono risultati eleggibili per l'analisi. Tutti i pazienti (100%) hanno manifestato tossicità dermatologica di grado 1-2 (secchezza cutanea, prurito, rash eczematoso o acneiforme) ed "hair color change" grado 1; in 20 pazienti (40%) è stata evidenziata paronichia (grado 2/3). La tossicità gastrointestinale si è manifestata con mucosite orale G1 in 35/51 pazienti e con dolore addominale associato a diarrea in 39/51 (78% dei casi); riduzione asintomatica della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) si è verificata in 1/51 pazienti. Le altre tossicità sono state: astenia, cefalea, edema agli arti inferiori, rialzo delle transaminasi e della creatinfosfochinasi (G2). Nei casi di tossicità G2 intollerabile e G3 la terapia con iMEK è stata sospesa (media di 21 giorni, range 7-40 giorni).

Conclusioni: L'utilizzo di MEK inibitori in monoterapia in età pediatrica risulta sicuro e caratterizzato da un profilo di sicurezza accettabile.

sintesi dell'emoglobina che determina, come conseguenza principale, anemia.

Inoltre, è noto che questa mutazione del gene della beta-emoglobina può causare alterazioni del sistema immunitario attraverso meccanismi pleiotropici. Attualmente, pochi studi in letteratura hanno testato un pannello esteso per la valutazione delle cellule immunitarie in una popolazione di pazienti con talassemia major. Questo studio si propone, quindi, di valutare in maniera dettagliata il profilo immunologico in questa popolazione.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato, mediante citofluorimetria, i campioni di sangue periferico di 29 pazienti con talassemia major (età media: 10,8 anni; range: 1-26 anni) confrontandoli con 40 controlli sani (età media: 7,3 anni; range: 1-20 anni).

Risultati: Abbiamo osservato valori significativamente aumentati di piastrine, neutrofili e linfociti T nei soggetti con talassemia rispetto ai controlli sani. Inoltre, nei pazienti talassemici, abbiamo riscontrato valori significativamente più elevati di linfociti T CD4⁺ (p-value<0,0001, con incremento delle sottopopolazioni CD4⁺RO⁺, central memory, effector memory e CD69⁺) e di linfociti CD8⁺ (p-value<0,0001, con incremento delle sottopopolazioni CD8⁺RA⁺, central memory, effector memory e CD69⁺). In aggiunta, nei pazienti con talassemia abbiamo osservato un incremento significativo dei linfociti T regolatori CD25⁺CD127^{low} (p-value 0,0009), i quali sono costituiti prevalentemente da cellule CD39⁻ (p-value 0,002); allo stesso modo anche i linfociti T helper Th1, Th2 e Th17 sono maggiormente rappresentati (p-value <0,0001).

Conclusioni: I nostri dati hanno evidenziato, nei pazienti con talassemia major: • Incremento delle cellule infiammatorie: con aumento dei linfociti T CD4⁺ e CD8⁺. • Aumentata risposta Th1, Th2 e Th17: coerente con lo stato infiammatorio associato alla patologia. • Peculiare pattern delle cellule T regolatorie: probabilmente associato all'elevato fabbisogno trasfusionale. In conclusione, attraverso un'analisi dettagliata della fisiopatologia della talassemia major, è stato possibile documentare come le alterazioni immunologiche in questa patologia siano presenti fin dall'età pediatrica.

P36

ANALISI CITOFLUORIMETRICA DEL PROFILO IMMUNOLOGICO IN PAZIENTI CON BETA-TALASSEMIA MAJOR

S. Marchesani¹, M. Di Mauro², V. Bertaina², R. Sborgia², V. Coletti², G. Palumbo², G. Ceglie²

¹University Department of Pediatrics, Bambino Gesù Children's Hospital, University of Rome Tor Vergata, Rome, ²Department of Pediatric Hematology and Oncology, Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

Introduzione: La beta-talassemia major è una malattia genetica ereditaria caratterizzata dalla ridotta o assente

P37

ANALISI DELLE CELLULE T HELPER FOLLICOLARI CIRCOLANTI NEI PAZIENTI CON NEUTROPENIA CRONICA

G.A. Rotulo¹, E. Profeti², S. Di Cesare², D. Amodio³, C. Cifaldi², N. Cotugno³, E.C. Manno¹, V. Santilli¹, P. Zangari¹, B. Rivalta¹, L. Pacillo¹, C. Rossetti¹, M. Lecis¹, G. Ceglie⁴, G. Di Matteo², M. Luciani⁴, G. Palumbo⁵, C. Cancrini⁶, P. Palma³, A. Finocchi³

¹Unità di Immunologia Clinica e Vaccinologia, IRCCS Bambino Gesù, Roma, ²Cattedra di Pediatria, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Tor Vergata, Roma, ³Unità di Immunologia Clinica e Vaccinologia, IRCCS Bambino Gesù, Roma; ⁴Cattedra di

Pediatria, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Tor Vergata, Roma, ⁴Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Bambino Gesù, Roma, ⁵Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Bambino Gesù, Roma; Cattedra di Pediatria, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Tor Vergata, Roma, ⁶Unità di ricerca Immunodeficienze Primitive, IRCCS Bambino Gesù, Roma; Cattedra di Pediatria, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Tor Vergata, Roma, Italy

La neutropenia autoimmune (AIN) si manifesta solitamente nei primi anni di vita, con frequente risoluzione spontanea entro i 3 anni dalla diagnosi. Alcune forme atipiche persistono nel tempo oppure compaiono in età più tardiva e possono essere segno di patologie da immunodisregolazione. In letteratura sono riportati pochi dati immunologici su questa condizione, soprattutto riguardo le cellule T helper follicolari circolanti (cTFH), il cui aumento è descritto per malattie autoimmuni inclusa la sindrome di Evans. Abbiamo analizzato una coorte di 31 pazienti seguiti presso il nostro Istituto, di cui 11 con AIN, 13 con AIN atipica (durata superiore ai 3 anni e/o primo riscontro a più di 3 anni di età e genetica non diagnostica), 7 con neutropenia congenita [ELANE (3), CLPB, SRP54, VPS13B, SOCS1]. La frequenza di cTFH, definite come CD4+CD45RO+ CXCR5+ attraverso citofluorimetria su campioni di sangue intero, è risultata elevata nel 67.7% dei pazienti (21/31) rispetto a 10 controlli sani di pari età. In particolare, le cTFH erano significativamente aumentate nei pazienti con AIN atipica (12/13; 92,3%) e congenita (6/7; 85,7%) rispetto ai pazienti con AIN (3/11; 27,2%) ($p < 0.002$). Le cTFH erano nella norma in 3 dei 4 casi di AIN successivamente risolte. L'aumento delle cTFH era correlato positivamente con la durata di neutropenia (Spearman's $\rho = 0.73$; $p = 0.00001$). Una riduzione nella frequenza dei linfociti B della memoria è stata riscontrata prevalentemente nelle forme congenite (6/7, 85.7%), rispetto ad AIN atipica (6/13, 46.1%), e AIN (3/9, 33.3%). In soli due casi è stato riscontrato un aumento di CD19+CD21lowCD38-, entrambi con cTFH elevate.

Conclusioni: I risultati di questo studio suggeriscono che l'espansione delle cellule cTFH, potrebbe rappresentare un potenziale marker diagnostico e/o prognostico delle neutropenie croniche atipiche. Ulteriori ricerche su casistiche più ampie potranno in futuro aggiungere informazioni sul ruolo delle cellule cTFH nella patogenesi delle neutropenie croniche.

P38

ANALISI DELL'IMMUNOFENOTIPO T-B-NK NEI PAZIENTI CON PIASTRINOPENIA IMMUNE (ITP): STUDIO MONOCENTRICO SU 42 PAZIENTI PEDIATRICI

C. Gorio¹, R. Stefano¹, M. Daniele², M. Chiarini², F. Vetrugno³, E. Bertoni¹, G. Carracchia¹, G. Albrici¹, L.D. Notarangelo⁴, R. Badolato⁵, F. Porta¹

¹UOC Oncoematologia pediatria e trapianto di midollo

osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia, ²Unità di Citofluorimetria, Laboratorio di Chimica Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, ³Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Brescia, ⁴Direzione Medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia, ⁵Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

Introduzione: La piastrinopenia immune (ITP) presenta un'eziologia immunomediata, ma non è ben definito il ruolo dell'immunità adattativa nel rischio di cronicizzazione. L'obiettivo dello studio è il confronto tra l'immunofenotipo di pazienti con ITP acuta e cronica per definire eventuali predittori immunologici di cronicizzazione. **Materiali e Metodi:** Abbiamo valutato l'immunofenotipo esteso B-T-NK di 42 pazienti con ITP in follow up presso il nostro Centro, suddivisi in tre gruppi: - G1: ITP croniche (21 pazienti) con valutazione dell'immunofenotipo >12 mesi dall'esordio; - G2: ITP acute con risoluzione entro i 12 mesi (14 pazienti); - G3: ITP di nuova insorgenza che hanno cronicizzato (7 pazienti). Per i gruppi G2 e G3 l'immunofenotipo è stato valutato all'esordio e a 3-12 mesi dall'esordio. L'analisi è stata eseguita su sangue periferico, analizzando le sottopopolazioni base T(CD3+,CD4+,CD8+), B(CD19+) e NK(CD56+CD16+), utilizzando i markers CD45RA, CCR7, CD31 per i T-linfociti e i markers CD38, CD27, IgM, IgD per i B-linfociti.

Risultati: All'esordio non differenze significative tra i pazienti G2 e G3; a 3 mesi dall'esordio, nel gruppo G2 sono stati riscontrati valori più elevati di CD4+ (mediana 14.377/mm³ vs 769/mm³, p value 0,02), CD19+ (mediana 866/mm³ vs 288/mm³, p value 0,0049) e CD56+ (mediana 447/mm³ vs 113/mm³, p value 0,08). Non è stata raggiunta significatività statistica nei sottogruppi di linfociti T e B; non sono emerse differenze significative tra l'immunofenotipo dei pazienti G3 e G1.

Conclusioni: La valutazione dell'immunofenotipo T-B-NK a tre mesi dall'esordio è utile per identificare i pazienti più a rischio di cronicizzazione, per differenziare follow-up e terapie. L'obiettivo futuro è ampliare la casistica di studio per valutare se esistano valori di specifiche sottopopolazioni linfocitarie predittivi di cronicizzazione al fine di migliorare la gestione dei pazienti fin dalle prime fasi. A tale scopo è in corso uno studio multicentrico prospettico nell'ambito del GdL della Coagulazione AIEOP.

P39

APPROCCIO DIAGNOSTICO ED ELEMENTI PRINCIPALI PER LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE NELLE NEUTROPENIE IN ETÀ PEDIATRICA E ADOLESCENZIALE: L'ESPERIENZA DELL'ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA PISANA

C. Cesaretti¹, A. Carmignani², F. Catena³, A. Di Gangi³, E. De Marco³, L. Coccoli³, F. Massei³, G. Casazza³, G. Costagliola³

¹Università di Pisa, ²Università di Pisa, UO Pediatria,

Pisa, ³UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy

Razionale: La neutropenia in età pediatrica può presentare molteplici eziologie, e l'approccio diagnostico è frequentemente complicato, con conseguente tasso elevato di pazienti che rimangono senza diagnosi definitiva. Obiettivo del nostro studio è identificare le più comuni eziologie nelle diverse fasce di età e selezionare delle variabili di potenziale supporto diagnostico.

Metodi: Studio retrospettivo su 91 pazienti seguiti presso l'UO Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda ospedaliero Universitaria Pisana con neutropenia da causa non oncologica esordita al di sotto dei 18 anni. Sono stati valutati dati clinici (eziologia, età all'esordio, infezioni, segni associati) e laboratoristici (emocromo di presentazione, inquadramento immunologico).

Risultati: L'eziologia post-infettiva è risultata predominante in tutte le fasce di età (34%). Altre categorie eziologiche maggiori sono la neutropenia autoimmune (17.6%), idiopatica (11%), congenita (7.7%) ed associata ad aplasia midollare o mielodisplasia (3.2%). La massima incidenza di forme congenite si è osservata nel primo anno di vita, quella di forme autoimmuni in età prescolare, mentre le aplasie/mielodisplasie sono risultate più frequenti nell'adolescente. I pazienti con forme post-infettive hanno mostrato valore assoluto e percentuale di neutrofili significativamente maggiore rispetto alle neutropenie autoimmuni e idiopatiche, in associazione a ridotti livelli di monociti. Non vi è stata invece differenza significativa nella conta granulocitaria tra pazienti con forme da ipofunzione midollare (congenite, aplasia/mielodisplasia) e idiopatiche/autoimmuni. I pazienti con forma idiopatica presentavano livelli maggiori di linfociti, mentre l'eosinofilia e l'elevazione delle IgA sono risultate associate all'eziologia autoimmune.

Conclusioni: Questo studio va ad integrare la letteratura attuale, fornendo peraltro elementi riguardo la differente causa sottostante nelle principali fasce di età. Vengono identificate alcune variabili di potenziale supporto nel percorso diagnostico, sottolineando come il valore assoluto dei neutrofili (seppure mediamente maggiore nelle forme post-infettive) non sia un elemento di per sé dirimente nell'orientamento eziologico, ma debba essere valutato nel contesto della storia clinica e dell'emocromo in tutte le sue componenti.

P40

DIFETTI DEL MIDOLLO OSSEO NEL DEFICIT DI ADENOSINA DEAMINASI 2: UNA CARATTERISTICA COMUNE INDIPENDENTEMENTE DAL FENOTIPO CLINICO DELLA MALATTIA

F. Barzaghi¹, D. Bultè², C. Rigamonti², L. Basso-Ricci², C. Visconti³, E. Pettinato², S. Crippa², M. Lupia⁴, R. Caorsi⁵, F. Schena⁵, F. Conti⁶, S. Federici⁷, A. Insalaco⁷, F. De Benedetti⁷, M.E. Bernardo⁸, S. Scala², M. Gattorno⁵, C. Dufour⁴, A. Aiuti⁸, A. Mortellaro²

¹San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-

Tiget) e UO Immunoematologia pediatrica e trapianto di midollo osseo, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, ²San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, ³UO Immunoematologia pediatrica e trapianto di midollo osseo, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, ⁴Unità di Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵UOC di Reumatologia e malattie autoinfiammatorie, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, ⁷Divisione di Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁸San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), UO Immunoematologia pediatrica e trapianto di midollo osseo, IRCCS San Raffaele e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy

Introduzione: Il deficit di adenosina deaminasi 2 (DADA2) è un disturbo congenito dell'immunità causato da mutazioni del gene *ADA2*. Il fenotipo clinico include vasculite, immunodeficienza e manifestazioni ematologiche variabili, da lievi citopenie a gravi insufficienze midollari. Mentre la patogenesi delle manifestazioni autoinfiammatorie è ben documentata, l'impatto di DADA2 sul microambiente del midollo osseo (MO) rimane poco conosciuto. Inoltre, sebbene la terapia con inibitori del TNF-alfa curi efficacemente la componente infiammatoria, sembra avere scarso effetto su quella ematologica. Al momento, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE) è indicato solo per i casi più gravi ed è spesso un'opzione controversa.

Metodi: Abbiamo eseguito una caratterizzazione fenotipica approfondita del MO di 18 pazienti con DADA2, focalizzandoci su CSE, cellule progenitrici, popolazioni cellulari mature e cellule stromali mesenchimali (CSM). **Risultati:** I pazienti con DADA2 mostrano una diminuzione significativa delle CSE primitive e delle cellule progenitrici nel MO rispetto ai soggetti sani della stessa età. I progenitori emopoietici dei pazienti mostrano una ridotta capacità clonogenica e differenziativa. Le sottopopolazioni cellulari mature, quali mieloidi, eritroidi e linfoidi, sono ridotte sia nel MO che nel sangue periferico. Questi difetti del MO sono stati osservati in tutti i pazienti, anche pediatrici e senza sintomi ematologici evidenti, dimostrando che alterazioni del MO possono emergere precocemente in modo subclinico nel corso della malattia. Infine, i risultati mostrano una ridotta capacità clonogenica e proliferativa delle CSM del MO dei pazienti con DADA2, con evidenza di un fenotipo senescente precoce caratterizzato da un elevato danno al DNA.

Conclusioni: I nostri dati rivelano significativi difetti del MO nei pazienti con DADA2, indipendentemente da età e gravità, evidenziando l'importanza di un attento monitoraggio di questi pazienti, indipendentemente dal fenotipo clinico dominante. Questi studi potrebbero contribuire a stabilire l'indicazione e il momento ottimale per eseguire il trapianto di CSE nei pazienti con DADA2.

P41

DISCHERATOSI CONGENITA SENZA INTERESSAMENTO MUCOCUTANEO: CASE REPORT

C. Verderio¹, G. Albrici², G. Carracchia², C. Gorio², E. Bertoni², F. Porta²

¹Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Pediatria di Brescia, ²UOC Oncoematologia pediatria e trapianto di midollo osseo, ASST Spedali Civili Brescia, Italy

Introduzione: La discheratosi congenita (DC) è una displasia ectodermica rara causata da alterazioni della biologia dei telomeri e caratterizzata da anomalie mucocutanee, insufficienza midollare e predisposizione allo sviluppo di neoplasie. La classica triade ectodermica di displasia ungueale, alterazioni della pigmentazione cutanea e leucoplachia orale si presenta in genere entro la prima decade. La sindrome di Revesz è una rara variante di DC che si associa a retinopatia essudativa bilaterale.

Caso clinico: Descriviamo il caso un paziente di 4 anni con anamnesi patologica muta, giunto alla nostra attenzione per piastrinopenia (PLT 30-40.000/mmc) e macrocitosi riscontrate in seguito a episodio febbrile; gli esami di approfondimento (striscio di sangue periferico, indici di emolisi, dosaggio vitamina B12 e folati) risultavano nei limiti eccetto il riscontro di HbF aumentata (7.3%). Anche l'espressione della proteina WASP e l'assetto immunologico (immunoglobuline sieriche e sottopopolazioni linfocitarie) risultavano nella norma. Durante il follow up il paziente ha inoltre sviluppato neutropenia lieve per cui, vista la citopenia bilineare, veniva eseguita una biopsia osteo-midollare che mostrava un quadro sospetto per citopenia refrattaria dell'infanzia in assenza di anomalie citogenetiche. Nel sospetto di Anemia di Fanconi venivano eseguiti test di fragilità cromosomica, lastra dell'arto superiore ed ecografia addome risultati nella norma. In considerazione della buona cellularità midollare e della piastrinopenia non trasfusione-dipendente, veniva attuata una condotta di "wait-and-see"; veniva inoltre eseguito un approfondimento genetico esteso tramite pannello NGS per insufficienze midollari e mielodisplasie con riscontro di una mutazione *de novo* a carattere autosomico dominante a carico del gene TINF2 (c.844C>T) associata a DC tipo 3 e sindrome di Revesz. È stato quindi avviato follow-up multidisciplinare e il paziente è stato candidato al trapianto di midollo osseo. Si sottolinea la peculiarità del caso in cui la classica triade mucocutanea è completamente assente e la diagnosi è stata possibile solo grazie alle indagini genetiche.

P42

EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE DEI RECETTORI CB2 E TRPV1 NEI MACROFAGI CIRCOLANTI IN BAMBINI E GIOVANI ADULTI AFFETTI DA ANEMIA FALCIFORME: DALLO STATO INFIAMMATORIO ALLO SVILUPPO DEL DOLORE

M.M. Marrapodi¹, D. Roberti¹, D. Rana², G. Giliberti²,

A. Di Paola¹, G. Di Feo¹, M. Casale¹, S. Perrotta¹, F. Rossi¹

¹Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy

L'anemia falciforme (AF) è una malattia genetica caratterizzata da una mutazione nel gene della β -globina che porta alla formazione di globuli rossi falciformi, causando anemia, crisi vaso-occlusive, infiammazione e dolore. I macrofagi, cellule chiave nelle risposte immunitarie ed infiammatorie, possono avere due fenotipi: M1 (pro-infiammatorio) e M2 (antinfiammatorio). L'accumulo di ferro nei macrofagi influisce negativamente sul loro funzionamento e contribuisce all'infiammazione. La citochina IL-6 aumenta la produzione di epacina, che degrada la ferroportina 1 (FPN-1) e determina accumulo di ferro. Il recettore cannabinoide di tipo 2 (CB2) ed il recettore vanilloide a potenziale transiente 1 (TRPV1) sono coinvolti nella regolazione della risposta infiammatoria e del dolore. I macrofagi esprimono entrambi i recettori, che possono influenzare la risposta infiammatoria ed il dolore neuropatico. Nel nostro studio, abbiamo isolato macrofagi da pazienti con AF e da donatori sani (CTR) per analizzare la polarizzazione dei macrofagi, il metabolismo del ferro e l'infiammazione, mediante Western Blot, saggio del ferro ed ELISA. Inoltre, abbiamo studiato gli effetti di JWH-133 (agonista CB2) e RTX (agonista TRPV1) sui macrofagi AF. Abbiamo riscontrato che i macrofagi dei pazienti con AF erano prevalentemente del tipo M1, con alti livelli di marcatori M1 (CCR7, CD86, iNOS) ed un alterato metabolismo del ferro (aumento di TfR1 e DMT1, diminuzione di FPN-1). Inoltre, questi macrofagi mostravano un'elevata espressione dei recettori CB2 e TRPV1 rispetto a quelli dei CTR. Il trattamento con JWH-133 e RTX ha indotto la polarizzazione verso il fenotipo M2, modulato il metabolismo del ferro e ridotto l'infiammazione. In conclusione, il nostro studio suggerisce che i macrofagi M1 pro-infiammatori ed il metabolismo del ferro alterato contribuiscono all'infiammazione nell'AF. I macrofagi, insieme ai recettori CB2 e TRPV1, emergono come potenziali bersagli terapeutici per trattare l'infiammazione e il dolore neuropatico nell'AF.

P43

EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL PER LA β -TALASSEMIA TRANSFUSIONE-DIPENDENTE

F. Locatelli¹, A.M. Li², A. Sharma³, M. Mapara⁴, J. De La Fuente⁵, P. Lang⁶, S. Corbacioglu⁷, D. Wall⁸, M.J. Eckrich⁹, J.L. Kwiatkowski¹⁰, M. Mapara¹⁰, R.I. Liem¹⁰, R. Handgretinger¹⁰, M.D. Cappellini¹⁰, A. Kattamis¹⁰, S. Sheth¹⁰, M. Algeri¹⁰, S. Grupp¹¹, W. Hobbs¹², H. Fr¹²

¹IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy, ²BC

Children's Hospital, Università della British Columbia, Vancouver, Canada, ³Trapianto di midollo osseo e terapia cellulare, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA, ⁴Dipartimento di Medicina, Divisione di Ematologia/Oncologia, Columbia University, New York, NY, USA, ⁵Imperial College Healthcare NHS Trust, St Mary's Hospital, Londra, UK, ⁶Università di Tubinga, Tubinga, Germany, ⁷Università di Ratisbona, Ratisbona, Germany, ⁸The Hospital for Sick Children/Università di Toronto, Toronto, Canada, ⁹Programma di trapianto pediatrico e terapia cellulare Sarah Cannon presso il Methodist Children's Hospital, San Antonio, TX, USA, ¹⁰Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA, USA, ¹¹Divisione di Oncologia, Ospedale pediatrico di Filadelfia, Perelman School of Medicine dell'Università della Pennsylvania, Filadelfia, PA, USA, ¹²Sarah Cannon Research Institute presso l'Ospedale pediatrico del TriStar Centennial, Nashville, TN, USA

CLIMB THAL-111 è uno studio di fase 3 della durata di 24 mesi su exa-cel in pazienti di età compresa tra 12 e 35 anni con TDT e una storia di trasfusioni di globuli rossi concentrati (RBC) ≥ 100 ml/kg/anno o ≥ 10 U/anno nei 2 anni precedenti lo screening. L'endpoint primario è l'indipendenza dalle trasfusioni definita come percentuale di pazienti che mantengono una media ponderata di emoglobina (Hb) ≥ 9 g/dl senza trasfusione di globuli rossi per ≥ 12 mesi consecutivi (TI12). Al 19 marzo 2024, 56 pazienti hanno ricevuto exa-cel; follow-up mediano 33,3(range 3,1-62,3) mesi. In seguito all'infusione, tutti i pazienti hanno riportato l'attecchimento di neutrofili e piastrine (mediana di 29 e 43,5 giorni, rispettivamente). 49/52(94,2%) pazienti valutabili hanno raggiunto TI12 e TI6 (IC al 95%: 84,1%, 98,9%). I pazienti che hanno raggiunto il TI12 hanno interrotto le trasfusioni 32,7(DS,17,3) giorni dopo l'infusione di exa-cel e sono rimasti indipendenti dalle trasfusioni per 31,0 (range, 12, 8, 59, 4) mesi. Dei 3 pazienti che non hanno raggiunto il TI12, due hanno interrotto le trasfusioni e hanno raggiunto il TI12 nello Studio 131 e uno era stato libero da trasfusioni per 10,6 mesi prima di un episodio transitorio di anemia correlato a gastroenterite virale (da allora è stato libero da trasfusioni per 3,4 mesi). Per tutti i pazienti, l'Hb totale media è stata di 11,6 g/dl al mese 3 (≥ 12 g/dl dal mese 6 in poi) e l'HbF è stata 8,0 g/dl al mese 3 (≥ 11 g/dl dal Mese 6 in poi) con distribuzione pancellulare ($\geq 95\%$ globuli rossi che esprimono HbF dal mese 6 in poi). Tutti i pazienti hanno avuto ≥ 1 evento avverso (EA), la maggior parte era di Grado 1 o 2; 50 (89,3%) pazienti hanno avuto EA di Grado 3 o 4. Non sono stati registrati decessi, interruzioni dello studio o tumori maligni.

P44

EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL PER L'ANEMIA FALCIFORME GRAVE

F. Locatelli¹, H. Frangoul², A. Sharma³, M. Bhatia⁴, M. Mapara⁵, L. Molinari⁶, D. Wall⁷, L. Dedeken⁸, R.I. Liem⁹, A.J. Shah¹⁰, P. Telfer¹¹, S. Corbacioglu¹²,

D. Rondelli¹³, M. Cavazzana¹⁴, R. Meisel¹⁵, S. Lobitz¹⁶, M. De Montalembert¹⁷, W. Hobbs¹⁸, M.C. Walters¹⁹, S. Grupp²⁰

¹IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy, ²Sarah Cannon Center Research Institute presso l'Ospedale pediatrico del TriStar Centennial, Nashville, TN, USA, ³Trapianto di midollo osseo e terapia cellulare, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA, ⁴Dipartimento di Pediatria, Columbia University Irving Medical Center, New York – Presbyterian-Morgan Stanley Children's Hospital, New York, NY, USA, ⁵Dipartimento di Medicina, Divisione di Ematologia/Oncologia, Columbia University, New York, NY, USA, ⁶Programma di trapianto pediatrico e terapia cellulare Sarah Cannon presso il Methodist Children's Hospital, San Antonio, TX, USA, ⁷The Hospital for Sick Children/Università di Toronto, Toronto, Canada, ⁸Hopital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles, Belgium, ⁹Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital di Chicago, Chicago, IL, USA, ¹⁰Università di Stanford, Palo Alto, CA, USA, ¹¹Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, Londra, UK, ¹²Università di Ratisbona, Ratisbona, Germany, ¹³Università dell'Illinois a Chicago, Chicago, IL, USA, ¹⁴Ospedale Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Università di Parigi, France, ¹⁵Divisione di terapia staminale pediatrica, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ematologia e Immunologia Clinica, Facoltà di Medicina, Università Heinrich-Heine, Duesseldorf, Germany, ¹⁶Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Coblenza, Germany, ¹⁷Ospedale Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Università di Paris-Cité, Parigi, France, ¹⁸Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA, USA, ¹⁹Ospedale pediatrico UCSF Benioff, Oakland, CA, USA, ²⁰Children's Hospital di Filadelfia, Perelman School of Medicine dell'Università della Pennsylvania, Filadelfia, PA, USA

CLIMB SCD-121 è uno studio di fase 3 della durata di 24 mesi su exa-cel in pazienti di età compresa tra 12-35y con anemia falciforme e una storia di ≥ 2 COV/anno nei 2y precedenti allo screening. Al 19marzo2024,46 pazienti con anemia falciforme hanno ricevuto exa-cel; follow-up mediano 28,4(range 8,2-57,4). Tutti i pazienti hanno riportato l'attecchimento di neutrofili e piastrine (mediana di 27 e 34,5 giorni, rispettivamente). 36/39(92,3%) pazienti valutabili per l'endpoint primario erano liberi da COV per ≥ 12 mesi consecutivi (VF12; IC al 95%: 79%, 98%) e 38/39 (97,4%) erano liberi da ricoveri per COV per ≥ 12 mesi consecutivi (HF12; IC al 95%: 87%, 100%). Nei pazienti che hanno raggiunto VF12, la durata senza COV è stata di 27,9(range 12,5-54,8) mesi. 33/36 pazienti sono rimasti liberi da VOC; 1 paziente ha avuto una COV accertata dopo l'infezione da parvovirus ~22,8 mesi dopo exa-cel (il paziente si è ripreso ed è libero da COV[21,6 mesi]) e 2 pazienti hanno avuto COV valutate come dovute a fattori di stress psicosociali dopo 30,5 mesi e 29,9 mesi in cui erano liberi da COV (da allora i pazienti sono stati liberi da COV per 7,1 e 3,3 mesi). Per tutti i

pazienti, la media dell'Hb totale era 11,9g/dl al mese 3 e $\geq 11,0$ g/dl dal mese 6 in poi; l'HbF media era del 37,4% al mese 3 e generalmente $\geq 40,0$ % dal mese 6 in poi con distribuzione pancellulare (≥ 95 % dei globuli rossi esprimono HbF). Tutti i pazienti hanno avuto ≥ 1 evento avverso(EA), la maggior parte era di Grado 1o2; 46(100%) pazienti hanno avuto EA di Grado 3o4. Nessun paziente ha avuto SAE considerati correlati a exa-cel. Un paziente è deceduto per insufficienza respiratoria dovuta a polmonite da COVID-19 non correlata a exa-cel. Non sono state registrate interruzioni dello studio o tumori maligni.

P45

FENOTIPO DUFFY NULL IN NEUTROPENIA CRONICA: RUOLO NELL'ALGORITMO DIAGNOSTICO

M.C. Giarratana¹, F. Spano², G. Tripoldi², C. Malavasi², S. Rastrelli², E. Palmisani¹, L. Arcuri¹, M. Miano¹, G. Dell'Orso¹, E. Massaccesi¹, D. Guardo¹, C. Micalizzi¹, M. Calvillo¹, C. Dufour¹, F. Fioredda¹

¹Unit of Hematology, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Servizio di Medicina Trasfusionale -IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: La neutropenia cronica si definisce come persistente riduzione dei neutrofili assoluti sotto la soglia per età ed etnia. Individui provenienti dall'Africa, dal Medio Oriente o dal Centro/Sud America presentano una differente soglia di "normalità" rispetto ad individui caucasici e si associa ad un fenotipo eritrocitario Duffynull (Fya-Fy sui globuli rossi (polimorfismo AKCR1/DARC). Non si conosce la frequenza del suddetto fenotipo nei soggetti di razza caucasica e la sua rilevanza nell'algoritmo diagnostico della neutropenia. Scopo del lavoro: Analizzare la frequenza di Duffy-Null su una popolazione pediatrica in un percorso diagnostico per neutropenia cronica (>3 mesi)

Materiali e Metodi: Tutti i soggetti afferiti per neutropenia persistente da oltre 3 mesi presso l'Unità di Ematologia dell'Istituto Giannina Gaslini dal gennaio 2019 al dicembre 2023 sono stati considerati eligibili per lo studio. Dati anagrafici, clinici ed ematologici sono stati raccolti previo consenso informato. Il fenotipo Duffy sulle emazie è stato determinato utilizzando Anti-IgG con gli antisieri Fya ed Fy b disponibili in commercio.

Risultati: Su un totale di 167 affetti da neutropenia cronica, 55 (33%) erano di origine non caucasica, mentre i restanti 112 (67%) erano caucasici. Il fenotipo duffy null è stato identificato in 37/167 (22%) di cui 3/112 (3%) di etnia caucasica ed in 34/55 (62%) di etnia non caucasica. ($p < 0.001$).

Conclusioni: Il rilievo di fenotipo Duffy Null sulle emazie, seppur in una piccola percentuale di soggetti caucasici, suggerisce di porlo come elemento facente parte dell'work up diagnostico anche nella popolazione caucasica al fine di demedicalizzare il più possibile i soggetti affetti. Segnalazione analoga è presente in letteratura in una

popolazione di soggetti adulti caucasici ed affetti da neutropenia cronica.

P46

FOLLOW-UP NEL LUNGO TERMINE DI TRE CASI PEDIATRICI DI ANEMIA FERRO-CARENTE FERRO-REFRATTARIA (IRIDA): L'IMPORTANZA DELLA COMPLIANCE AL TRATTAMENTO

S. Pelli¹, G.M. Ferrari², L. Ocello³, F. Bertola⁴, A. Piperno⁵, P. Corti²

¹Scuola di specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Ferrara, Ferrara; ²Pediatria Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; ³Pediatria Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; ⁴Genetica Medica, Fondazione IRCCS San Gerardo Dei Tintori, Monza; ⁵SSD Malattie Rare, disordini del metabolismo del ferro, Fondazione IRCCS, San Gerardo dei Tintori, European Reference Network - EuroBloodNet, Monza; Centro Ricerca Tettamanti, Monza, Italy

L'IRIDA è una rara anemia congenita a trasmissione autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene Tmprss6 codificante per la proteina matriptasi 2, centrale nell'omeostasi del ferro. I soggetti affetti non rispondono al trattamento marziale orale e rispondono parzialmente al trattamento parenterale. Presentiamo i dati relativi al lungo follow-up di 3 casi di IRIDA seguiti dalla prima infanzia: due sorelle di etnia africana diagnosticate a 30 mesi e 3 mesi di età, omozigoti per la mutazione PV70L ed un bambino diagnosticato a 12 mesi, eterozigote composto per le mutazioni IVS10-1G>C e IVS12+2T>G. Ad un follow-up medio di 13.9 anni (13.5-14.8), i tre ragazzi presentano buon accrescimento staturale-ponderale ed adeguato sviluppo psicomotorio. Le due sorelle, con scarsa compliance ai controlli ed alle cure con periodi di lunga permanenza in Africa, mantengono una moderata anemia (Hb media 8.0g/dL, range 7.0-8.9g/dl) a differenza del ragazzo che, con infusioni di ferro endovenoso semestrali (2 mg/Kg dose), presenta valori ematochimici buoni (Hb media 10.5-11g/dL). In tutti la microcitosi permane spiccata (MCV medio 57fL) con saturazione della transferrina persistentemente bassa (4%) nonostante il trattamento.

P47

FOTOFERESI EXTRACORPOREA PER IL TRATTAMENTO DELLA GVHD: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE PEDIATRICO DI BRESCIA

G. Baresi¹, E. Ferrari², E. Soncini¹, S. Rossi¹, M. Maffei¹, M. Comini³, A. Beghin³, F. Boldà³, A. Lanfranchi³, F. Porta¹

¹Unità di Oncematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo (BMT), Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia, ²Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di

Ematologia e Coagulazione del Sangue, Laboratorio di Chimica Clinica, Dipartimento di Diagnostica, ASST Spedali Civili di Brescia, ³Unità di Immunologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia; Laboratorio di Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione del Sangue, Dipartimento di Diagnostica, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

Background: La malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) è una complicanza del trapianto di cellule staminali, spesso di difficile trattamento. Tra le opzioni terapeutiche si annovera l'utilizzo di fototerapia extracorporea (ECP). Nella GVHD acuta refrattaria a terapia steroidea, il tasso di risposta riportato nei casi a sede cutanea ed epatica risulta del 60%, nelle forme croniche tassi di risposta complessivi risultano pari o superiori al 50%. Uno dei vantaggi dell'ECP è la sua bassa tossicità, soprattutto in pazienti a rischio infettivo, per i quali la terapia immunosoppressiva sistemica può essere dannosa.

Metodi: Riportiamo l'analisi retrospettiva circa l'efficacia dell'ECP in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali dal 2010 al 2023 presso il Centro Trapianti degli Spedali Civili di Brescia.

Risultati: Nell'intervallo di tempo considerato 30 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con fototerapia extracorporea: 24 affetti da GVHD acuta, 6 da GVHD cronica. Nella maggior parte dei casi, i pazienti presentavano gradi severi di GVHD: grado 3 in 24 casi su 30 e di grado 4 in 6 su 30. L'età media al momento della prima ECP è risultata pari a 6,4 anni. Tutti i pazienti presentavano coinvolgimento cutaneo, 15 pazienti presentavano localizzazione intestinale, 9 patologia epatica. Il numero mediano di sessioni ECP è stato di 17 sedute. Il 70% dei pazienti ha raggiunto la remissione completa utilizzando l'ECP (21/30). Le migliori risposte sono state osservate nei casi di GVHD cutanea ed intestinale. Un totale di 9 pazienti (30%) sono deceduti dopo l'ECP, tutti per complicanze infettive o per condizioni cliniche antecedenti al trattamento aggravatesi.

Conclusioni: Nel complesso, l'ECP mostra un tasso di risposta sostanziale e in particolare un'attività di risparmio degli steroidi nella GVHD cutanea. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti continua a richiedere almeno una terapia cronica e la morbidità e la mortalità correlate alla cGVHD rimangono elevate.

P48

GLI ANTIOSSIDANTI COME POTENZIALE TRATTAMENTO PER L'ALTERATO METABOLISMO E LA DISREGOLATA ANGIOGENESI DELLA NICCHIA STROMALE DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND

C. Gervasoni¹, A.M. Giussani¹, N. Bertola², E. Cappelli³, B. Palmisano⁴, S. Bresolin⁵, E. Dander¹, A. Biondi¹, P. Corti⁶, P. Farruggia⁷, E. Mastrodicasa⁸, G. Menna⁹, M. Cipolli¹⁰, V. Bezzerri¹⁰, A. Pegoraro¹⁰, S. Cesaro¹¹, C. Dufour³, M. Riminucci⁴, S. Ravera², G. D'Amico¹

¹Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei

Tintori, Monza, ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova, ³Unità di Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma, ⁵Istituto di Ricerca Pediatrica, Padova, ⁶Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁷Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Oncologia, ARNAS Ospedale Civico Di Cristina e Benfratelli, Napoli, ⁸Unità di Oncologia-Ematologia Pediatrica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia, ⁹Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon, Palermo, ¹⁰Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, ¹¹Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

La sindrome di Shwachman-Diamond (SDS) è una malattia rara caratterizzata da insufficienza midollare. Abbiamo raccolto biopsie osteomidollari di pazienti SDS (n=7), dimostrando la presenza di un aumentato numero di vasi rispetto ai campioni sani (HD, p=0.014). Coerentemente, plasmidi midollari SDS (n=19) mostrano l'alterata espressione di molecole angiogeniche, come VEGF-C (p=0.0008), endotelina (p=0.008) e IL8 (p=0.001). Le cellule mesenchimali (MSC) regolano l'angiogenesi e l'omeostasi midollare. Abbiamo quindi analizzato il potenziale angiogenico *in vitro* delle MSC-SDS, dimostrando una ridotta capacità di creare strutture simil-capillari su Matrigel. Per indagare i meccanismi responsabili, abbiamo studiato il profilo d'espressione genica delle MSC-SDS (n=7). L'analisi ha evidenziato un arricchimento di geni down-regolati coinvolti in pathway metabolici. Abbiamo quindi indagato la fosforilazione ossidativa, in particolare le vie dei complessi I-III-IV e II-III-IV. La sintesi di ATP e il consumo di ossigeno mitocondriale nelle MSC-SDS rispetto alle MSC-HD sono ridotti del 60% (n=6) e associati nello specifico ad una ridotta attività del complesso-IV (p=0.002, n=6). L'ATP/AMP intracellulare è significativamente inferiore negli SDS rispetto agli HD (p=0.002, n=6) e correla con un profilo metabolico fermentativo. Inoltre, le MSC-SDS hanno ROS superiori del 27% e marker di danno ossidativo estremamente aumentati rispetto ai controlli (n≥5). In aggiunta, le SDS-MSC mostrano un accumulo di ferro intracellulare, con uno sbilanciamento a favore della forma Fe³⁺ rispetto alla Fe²⁺. Abbiamo quindi stimolato le MSC per 48h con gli antiossidanti N-Acetilcisteina (1mM) e dimetilsolfossido (0.05%v/v). I trattamenti aumentano l'efficienza mitocondriale delle MSC-SDS e correggono il loro stato energetico. Inoltre, riducono il danno ossidativo e l'accumulo di ferro. Sorprendentemente, gli antiossidanti permettono anche di recuperare *in vitro* la capacità angiogenica delle MSC-SDS. In conclusione, abbiamo evidenziato una significativa disregolazione dell'angiogenesi nel midollo dei pazienti SDS. L'uso di antiossidanti ha ripristinato l'alterato metabolismo e il ridotto potenziale angiogenico osservato nelle SDS-MSC, aprendo la strada a nuove strategie terapeutiche.

P49

IL CIRCOLO CEREBRALE POSTERIORE NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON MALATTIA DREPANOCITICA: UN TERRITORIO INESPLORATO

G. Reggiani¹, A. Fattorello Salimbeni², L. De Rosa², A. Volpato², F. Viaro², A. Pieroni², S. Mozzetta², F. Favruzzo², A. Pes², M. Zaccagnino², M.P. Boaro¹, R. Manara³, C. Baracchini², R. Colombatti¹

¹UOC Oncoematologia pediatrica, DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale, Università Padova, ²UOSD Stroke Unit, DIDAS Medicina dei Sistemi, Azienda Ospedale, Università Padova, ³UOC Neuroradiologia, DIDAS Servizi di Diagnostica Integrata, Azienda Ospedale, Università Padova, Italy

La vasculopatia cerebrale ha forte impatto su sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti con Malattia Drepanocitica (MD). La maggioranza degli studi riguarda il circolo cerebrale anteriore, non quello posteriore. Lo studio STOP valutò esclusivamente tratto distale dell'arteria carotide interna (dICA) e arteria cerebrale media (ACM) per stratificare il rischio di stroke dei bambini.

Obiettivi dello studio: Valutare interessamento parenchimale e vascolare del circolo cerebrale posteriore in pazienti con MD; stabilire il ruolo del Doppler transcranico (TCD) nell'identificare quelli con maggior rischio di sviluppare lesioni ischemiche in tale territorio. Dall'01/03/2005 al 06/05/2023 venivano monitorati mediante TCD e neuroimaging (RM/angioRM) 92 pazienti di 2-18 anni affetti da MD con genotipo HbSS o HbS β . Tramite Color-Coded TCD (TCCD) venivano studiate dICA, ACM, arteria cerebrale anteriore (ACA), arteria cerebrale posteriore (ACP), tratto superiore dell'arteria basilare (AB), arterie vertebrali (AV) e AB. I valori di time-averaged mean of the maximum velocity (TAMMV) erano categorizzati secondo protocollo STOP. Il protocollo RM includeva sequenze 2D-FLAIR T2-pesate e 3D ToF. 27/92 pazienti (29.3%) presentavano lesioni ischemiche cerebrali; in particolare 17/92 (18.4%) avevano interessamento dei territori posteriori, con carico lesionale non inferiore a quello delle regioni anteriori [volume mediano 264 cc (IQR 66.0-753.5) versus 71.5 cc (IQR 38.5-665.5), p 0.44]. Stenosi del circolo posteriore erano osservate in 9/92 (9.8%), sempre in ACP. C'era associazione significativa tra presenza di lesioni ischemiche nelle zone di confine posteriori e stenosi dell'ACP omolaterale (p<0.0001). Le TAMMV nel circolo posteriore risultavano più elevate nei pazienti con lesioni ischemiche corrispondenti, mentre i criteri STOP non consentivano di discriminare tra bambini con e senza infarti silenti posteriori. Lo studio mostra un significativo carico ischemico cerebrale posteriore, associato a maggior presenza di stenosi e valori elevati di TAMMV in ACP. I criteri STOP non sembrano adeguati alla valutazione del circolo posteriore nei pazienti con MD.

P50

IMMUNOFENOTIPO, AUTOIMMUNITÀ E ITP CRONICA: STUDIO MULTICENTRICO

C. Gorio¹, G. Albrici¹, E. Berton¹, G. Carracchia¹, L.D. Notarangelo², S. Rossi¹, M. Chiarini³, D. Moratto³, A. Barone⁴, G. Boscarol⁵, A. Guarina⁶, G. Lassandro⁷, A. Marzollo⁸, G. Russo⁹, M. Spinelli¹⁰, A. Tolva¹¹, F. Verzegnassi¹², F. Porta¹, P. Giordano⁷

¹UOC Oncoematologia pediatria e trapianto di midollo osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia, ²Direzione Medica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia, ³Unità di Citofluorimetria, Laboratorio di Chimica Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, ⁴Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, ⁵Department of Pediatrics, Central Teaching Hospital of Bolzano, ⁶UOC Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina Benfratelli, Palermo, ⁷Interdisciplinary Department of Medicine, Pediatric Unit "B. Trambusti", University of Bari Aldo Moro, Bari, ⁸Pediatric Hematology, Oncology and Cell Transplant Division, Padua University Hospital, Padova, ⁹Pediatric Hematology-Oncology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, ¹⁰UO Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ¹¹Pediatric Hematology/Oncology, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, ¹²SCO Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy

Introduzione: La piastrinopenia immune (ITP) presenta un'etiologia immunomediata, ma il meccanismo alla base di tale patologia e del rischio di cronicizzazione non è ad oggi ben definito.

Materiali e Metodi: Sono stati raccolti retrospettivamente dati clinici e laboratoristici sulle sottopopolazioni linfocitarie T (CD3+,CD4+,CD8+), B (CD19+) e NK (CD56+CD16+) di 106 pazienti con ITP cronica in follow up presso 10 Centri AIEOP. Per 46 pazienti erano disponibili dati riguardanti le sottopopolazioni CD4+RA/R0,CD8+RA/R0 mentre per gli altri 44 sono stati valutati i linfociti CD19+naive, switches memory e IgM memory.

Risultati: La coorte presenta una prevalenza femminile (F 67/106; 63,2% M 39/106, 36,8%) con un'età mediana d'esordio di 10,3 anni (range 0,8-17,2). Per 101 pazienti erano disponibili dati sull'autoimmunità (anticorpi anti-TPO, anti-TG, ANA, ENA, anti-DNA nativo), presente nel 35,6% pazienti. Dall'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie non sono emerse differenze significative rispetto al range di normalità per età per i linfociti CD4+,CD8+,CD19+,CD56+. Si è evidenziato un aumento dei linfociti CD4+CD45RA+ rispetto ai valori di riferimento per età (mediana 40%, range 13-30). Non sono emerse altre differenze rispetto ai valori di riferimento per le sottopopolazioni CD4+,CD8+ e CD19+. Non sono emerse differenze significative nella distribuzione delle sottopopolazioni nel gruppo di pazienti che presentava autoimmunità ad eccezione di una più alta percentuale di CD8+ nei pazienti con positività agli anticorpi anti TPO e/o TG. L'analisi delle sot-

topopolazioni B non ha mostrato differenze statisticamente significative, ma è emerso un lieve aumento della percentuale di cellule IgM memory nei pazienti con autoimmunità.

Conclusioni: La presenza di manifestazioni autoimmuni, seppur frequente nella coorte di pazienti con ITP cronica, non sembra associarsi ad anomalie nella distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie. Sono necessari ulteriori dati ed il confronto con pazienti con ITP acute non cronicizzate, per evidenziare eventuali marker di cronicizzazione, come mostrato nella nostra casistica monocentrica.

P51

INFEZIONE DA PARVOVIRUS B19 IN PAZIENTI AFFETTI DA SFEROOCITOSI - UNA CASE SERIES

I. Trambusti¹, F. Trevisan¹, F. Carra¹, E. Sieni¹, S. Bianchi¹, T. Casini¹, E. Chiocca¹, A. Tondo¹

¹Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Parvovirus B19 è l'agente eziologico dell'eritema infettivo; può colpire pazienti affetti da anemie emolitiche congenite con elevato turnover eritrocitario potendo causare, soprattutto in questi, una severa eritroblastopenia. Riportiamo un case series di pazienti affetti da sferocitosi afferenti al centro ospedaliero fiorentino in corso di infezione da Parvovirus B19 registrati negli ultimi 4 mesi. Otto pazienti affetti da sferocitosi, di cui 5 femmine, sono stati condotti presso il presidio ospedaliero Meyer per complicanze legate ad infezione da Parvovirus B19. L'età mediana dei pazienti al momento del ricovero era di 4.5 anni (range 3-13). Tutti i pazienti hanno necessitato di ricovero. All'ingresso tutti si presentavano febbrili, 4 riferivano astenia marcata, 3 dolore in ipocondrio destro. All'esame obiettivo 3 pazienti presentavano splenomegalia, 2 urine ipercromiche. Agli esami ematici abbiamo riscontrato anemia severa in tutti 8 pazienti con nadir mediano 5.3 gr/dl (range, 2.8-7.7), reticolocitopenia in 6/8 con un nadir mediano di 33000/mmc (range, 14000-45000). In 3/8 pazienti vi era una riduzione delle altre serie ematiche in particolare abbiamo registrato una transitoria leucopenia (valore mediano 3200/mmc) e lieve piastrinopenia (valore mediano 100.000/mmc) in tutti i tre pazienti. Tre bambini presentavano inoltre incremento degli indici di emolisi. Tutti i pazienti hanno ricevuto uno o più trasfusioni di emazie concentrate. La diagnosi di infezione da Parvovirus B19 è stata effettuata mediante rilevamento della PCR virale in 3/8, sierologia IgM positiva in 3/8 od entrambi in 2/8. Le condizioni cliniche dei pazienti sono sempre state buone, nessuno ha necessitato di ricovero in ambiente intensivo e dopo una degenza mediana di 5 giorni sono stato dimessi a domicilio con completo recupero della crasi ematica. L'infezione da Parvovirus B19 può causare una severa anemizzazione o talvolta una transitoria citopenia bi-trilineare in bambini affetti da emopatie benigne; tale condizione si è

verificata con una frequenza maggiore rispetto agli anni precedenti.

P52

L'INFEZIONE DA PARVOVIRUS B19 NELLE ANEMIE EMOLITICHE CRONICHE DELL'INFANZIA: UNA PRIMAVERA "ENDEMICA"

G.M. Ferrari¹, F. Cazzaniga², C. Zuccoli², S. Gamba², L. Ocello², P. Corti¹

¹Pediatria Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza, Italy

L'infezione da Parvovirus B19, responsabile dell'eritema infettivum dell'infanzia, meglio noto come quinta malattia, può raramente causare citopenie transitorie dell'infanzia. Nei soggetti affetti da anemie emolitiche croniche e patologie ematologiche benigne, caratterizzate da elevato turnover eritrocitario, la crisi aplastica da Parvovirus B19 si manifesta più frequentemente. Questo avviene a causa dell'elevata affinità delle proteine del capsido per i recettori dei precursori eritroidi con conseguente soppressione midollare. Presentiamo 29 casi di infezione da Parvovirus B19 (15 con diagnosi sierologica, 14 molecolare) osservati tra febbraio e maggio 2024 in bambini con età mediana di 8.2 anni (range 4.5-12.3) affetti da patologie ematologiche benigne (12 sferocitosi o altro difetto di membrana eritrocitaria, 8 drepanocitosi, 4 talassemie, 3 enzimopatie con emolisi cronica, 1 emoglobina instabile e 1 anemia di Blackfan-Diamond) presso il Centro di Ematologia Pediatrica dell'Ospedale San Gerardo di Monza. In 25 casi (86.2%) si è reso necessario il ricovero la cui durata mediana è stata di 5 giorni (range 2-15); la citopenia tipicamente è stata trilineare (valori medi: emoglobina 5.7g/dL, range 2.3-9.6; leucociti $4.5 \times 10^9/L$, range 1.0-25.3; neutrofili $1.8 \times 10^9/L$, range 0.14-11.4; piastrine $161 \times 10^9/L$, range 3-477), mentre ha riguardato unicamente la serie rossa in 8 casi (27.5%). Il supporto trasfusionale di emazie è stato necessario in 24 casi (82.7%), di cui plurimo in 18; significativamente per 18 casi su 24 si è trattato della prima trasfusione. La normalizzazione dell'emocromo è avvenuta mediamente in 7 giorni (range 1-24). La crisi aplastica transitoria da Parvovirus B19 si conferma un'importante causa di morbidità nella popolazione pediatrica affetta da patologia ematologica. È importante indagare la presenza di tale infezione nei pazienti con eritroblastopenia o citopenia acuta. La presentazione stagionale è sovrapponibile al modello descritto per l'eritema infettivo.

P53

LA TERAPIA GENICA PER IL DIFETTO DI ADENOSINA DEAMINASI: SICUREZZA ED EFFICACIA A LUNGO TERMINE E REAL-WORLD

M.P. Cicalese¹, M. Migliavacca², F. Barzaghi², C. Fossati³, P.M. Rancoita⁴, F. Ferrua², F. Tucci², V. Calbi², S. Giannelli³, F.A. Salerio³, F. Miotto⁵,

M. Casiraghi³, A. Finocchi⁶, C. Cancrini⁶, F. Porta⁷,
A. Tommasini⁸, M. Rabusin⁸, L. Leonardi⁹,
M.E. Bernardo¹, A. Aiuti¹

¹San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget); Pediatric Immunohematology and BMT Unit; Vita-Salute University, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, ²San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget); Pediatric Immunohematology and BMT Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, ³San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, ⁴University Centre for Statistics in the Biomedical Sciences (CUSBS), Vita-Salute San Raffaele University, Milano, ⁵Fondazione Telethon, Milano, ⁶Research Unit of Primary Immunodeficiencies, Academic Department of Pediatrics, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Roma; Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma, ⁷Pediatric Oncology-Hematology and BMT Unit, Spedali Civili di Brescia, ⁸Department of Pediatrics, Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, ⁹Department of Maternal, Infantile and Urological Sciences, Sapienza University of Roma, Italy

Background: Il deficit di adenosina-deaminasi (ADA) comporta una immunodeficienza combinata grave (SCID). Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) e la terapia genica (TG) *ex vivo* su cellule staminali ematopoietiche ingegnerizzate con vettore gamma-retrovirale, approvata in UE nel 2016, sono standard di cura.

Pazienti: Ventidue soggetti sono stati trattati nel programma di sviluppo clinico/named patient program (CDP+NPP), 19 post-marketing (STRIM) e altri due con cellule CD34+ mobilizzate da sangue periferico Hospital Exemption (MPB-HE).

Risultati: Al data cut-off (marzo 2023), tutti i 43 pazienti erano vivi, con un follow-up mediano di 5 anni (intervallo interquartile 2,4-15,4) e una sopravvivenza libera da intervento a 2 anni (senza ERT a lungo termine o HSCT secondario) dell'88% (IC 95%: 78,7%-98,4%). La persistenza a lungo termine delle cellule geneticamente corrette si è accompagnata alla immunoricostituzione. I modelli a effetti misti mostrano che una dose più elevata di cellule CD34+ influenza positivamente il plateau delle cellule CD15+ e CD3+ corrette. Una età più precoce alla TG influenza positivamente il plateau delle cellule T ingegnerizzate e dei linfociti. La maggior parte degli eventi/reazioni avverse sono stati correlati alla malattia di base, al condizionamento con busulfano o alla immunoricostituzione. Si è verificato un unico caso di leucemia linfoide a cellule T in un paziente che è attualmente in remissione 3 anni dopo trapianto aploidentico (Cesana *et al.*, Nat. Commun. 2024). A seguito del trasferimento a Fondazione Telethon, che rende questa terapia genica ancora disponibile per i pazienti, sono stati trattati con TG 2 pazienti, attualmente a 6 e 7 mesi di follow up.

Conclusioni: Nella popolazione post-marketing, il profilo di sicurezza è risultato in linea con il programma di sviluppo clinico ed i pazienti continuano il monitoraggio a lungo termine.

P54

OUTCOME A LUNGO TERMINE DI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE PER ERRORI CONGENITI DELL'IMMUNITÀ: 20 ANNI DI ESPERIENZA DI UNA COORTE PEDIATRICA

E. Soncini¹, G. Baresi¹, S. Rossi¹, M. Maffei¹,
M. Comini², A. Beghin², F. Bolda², R. Badolato³,
A. Soresina³, V. Lougaris³, S. Giliani⁴, A. Lanfranchi⁵,
F. Porta¹

¹Unità di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo (BMT), Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia, ²Unità di Immunologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia; Laboratorio di Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione del Sangue, Laboratorio di Chimica Clinica, Dipartimento di Diagnostica, ASST Spedali Civili di Brescia, ³Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia e ASST-Spedali Civili di Brescia, ⁴Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslationale, Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Università degli Studi di Brescia, ⁵Unità di Immunologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia; Laboratorio di Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione del Sangue, Laboratorio di Chimica Clinica, Dipartimento di Diagnostica, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

Background e Obiettivi: I difetti congeniti dell'immunità (Inborn Errors of Immunity – IEIs) rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie monogeniche del sistema immunitario. Sebbene un trattamento conservativo possa essere efficace per alcuni IEIs, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) allogeniche rimane l'unico approccio curativo per la maggior parte di essi.

Metodi: Presentiamo i risultati di un'analisi retrospettiva monocentrica sugli outcomes a lungo termine riguardante una ampia coorte di pazienti affetti da IEIs trattati presso l'Unità di Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico dell'ASST Spedali Civili di Brescia tra il 2000 e il 2020.

Risultati: L'analisi retrospettiva riguarda i 207 pazienti che abbiano proseguito i follow up nel ventennio: 92 SCID, 54 CID, 24 difetti dei fagociti, 23 patologie da immunodisregolazione/fHLH, 14 osteopetrosi. La sopravvivenza globale è risultata pari al 73,2%, con un tasso di sopravvivenza superiore nei pazienti trattati con condizionamento mieloablativo con Busulfano ($p<0,001$) e Treosulfano ($p=0,003$) o con Condizionamento a Intensità Ridotta (RIC) ($p=0,004$) o che abbiano ricevuto trapianto allogenico senza utilizzo di chemioterapia di condizionamento ($p=0,047$). La completa ricostituzione immunologica dei T e B linfociti è avvenuta nel 93,7% e nell'87,2% dei pazienti rispettivamente. L'aggiunta di globuline anti-timociti nella profilassi della malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), oltre a ridurre la prevalenza di GVHD, ha portato a una

migliore ricostituzione immunitaria nelle cellule CD4⁺ ($p=0,047$) e CD19⁺ ($p<0,001$) e ad una più precoce sospensione della terapia sostitutiva con immunoglobuline ($p=0,031$).

Conclusioni: I nostri risultati confermano l'efficacia dell'HSCT come trattamento curativo per gli IEIs, con un eccellente tasso di sopravvivenza a lungo termine ed una soddisfacente ricostituzione immunologica.

P55

POSSIBILI PREDITTORI CLINICI DI IBMFS (INHERITED BONE MARROW FAILURE SYNDROMES) NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON INSUFFICIENZA MIDOLLARE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UN SINGOLO CENTRO PEDIATRICO

G. Albrici¹, E. Bertoni¹, G. Carracchia¹, C. Gorio¹, F. Vetrugno², F. Porta¹

¹UOC Oncoematologia pediatria e trapianto di midollo osseo, ASST Spedali Civili Brescia, ²Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Brescia, Italy

Introduzione: Le IBMFS sono un gruppo eterogeneo di disturbi genetici caratterizzati da insufficienza midollare (BMF, *Bone Marrow Failure*) associata ad anomalie non ematologiche. La diagnosi di IBMFS è spesso insidiosa e l'utilizzo di indagini genetiche mirate (pannelli NGS multi-geni) è un valido aiuto diagnostico nei pazienti con BMF. L'obiettivo del lavoro è il confronto tra pazienti con insufficienza midollare "idiopatica" e pazienti IBMFS per valutare eventuali caratteristiche cliniche ed ematologiche che possano indirizzare la diagnosi verso forme congenite.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati relativi ai pazienti con BMF diagnosticata presso il nostro Centro dal 2014 ad oggi. Per ogni paziente abbiamo valutato: età di diagnosi, manifestazioni ematologiche all'esordio, manifestazioni extra-midollari, genetica, cariotipo midollare, tipo di trattamento e *outcome*.

Risultati: Sono stati valutati diciannove pazienti con BMF, nove classificati come aplasia midollare idiopatica (AA) e dieci con diagnosi di IBMFS (sei pazienti con Anemia di Fanconi, due con mutazione di Gata-2, un paziente affetto da Discheratosi Congenita e uno con piastrinopenia ereditaria ANKRD26-relata). All'esordio i pazienti con AA presentavano anemia e neutropenia più severe rispetto ai pazienti con IBMFS (p value rispettivamente 0,05 e 0,03). I livelli di HbF sono risultati significativamente più elevati nei pazienti con IBMFS rispetto ai pazienti con AA (p value 0,04). Il 60% di pazienti con IBMFS presentava anomalie extra-midollari tipiche e segni di mielodisplasia alla valutazione midollare. Un solo paziente con AA ha eseguito terapia immunosoppressiva (IST), tutti gli altri sono stati candidati a TMO. Follow up medio 4,5 anni, sopravvivenza >95%.

Conclusioni: L'utilizzo di test genetici è fondamentale per la diagnosi di IBMFS in particolare nei pazienti con

fenotipo extra-midollare assente o poco espresso; il grado di anemia e di neutropenia unitamente ai valori HbF possono essere utili indicatori clinici per porre il sospetto di IBMFS in pazienti con diagnosi di BMF.

P56

RICOSTITUZIONE IMMUNOLOGICA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE E INFUSIONE DI PTCY: ANALISI DI UN GRUPPO DI PAZIENTI PER SINGOLO CENTRO

M. Maffei¹, S. Rossi¹, G. Baresi¹, E. Soncini¹, D. Moratto², M. Comini³, A. Lanfranchi³, F. Porta¹

¹UO Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia, ²Unità di Citofluorimetria, Laboratorio di analisi chimico-cliniche, ASST Spedali Civili, Brescia, ³Laboratorio Cellule Staminali, UO Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

Il trapianto allogenico di cellule ematopoietiche rappresenta il trattamento terapeutico definitivo per pazienti affetti da malattie oncologiche e non. In assenza di un donatore familiare HLA-identico, il donatore HLA-compatibile non correlato (MUD) è sempre stato considerato il candidato principale se disponibile. Tuttavia, negli ultimi decenni, si è ricorso con sempre maggior frequenza all'utilizzo di donatori HLA-aploidentici; tale scelta si è rafforzata in particolare con lo sviluppo della profilassi GVHD con ciclofosfamide post-trapianto (PTCy). Presentiamo la nostra esperienza di trapianti aploidentici e MUD in pazienti affetti da errori congeniti dell'immunità e malattie oncologiche. Dal 2019 ad oggi abbiamo effettuato 21 trapianti con somministrazione di PTCy nel post in 20 pazienti totali. Di questi 7 da donatore MUD e i restanti 14 aploidentici, sono state utilizzate tutti i pazienti PBSC come fonte di CSE. Tutti i trapianti hanno previsto la selezione delle cellule CD34⁺ e l'adback dei CD3⁺ ($30 \times 10^6/\text{Kg}$). La valutazione dei linfociti CD3⁺ al G+30 in media complessivamente era di 264 cell/mL, dei CD4⁺ 114/mL. Al G+100 CD3⁺ 576/mL, CD4⁺ 168,5/mL. Al G+180 CD3⁺ 1314,8/mL, CD4⁺ 270/mL. È stata anche valutata la differenza suddividendo i pazienti in base al tipo di malattia (oncologica e non): per i non oncologici la media al G+30 di CD3⁺ era di 205,5 cell/mL, di CD4⁺ 126 cell/mL, al G+100 CD3⁺ 349/mL, CD4⁺ 153 cell/mL, al G+180 626/mL, CD4⁺ 247/mL; per gli oncologici al G+30 CD3⁺ 329/mL, CD4⁺ 99,5/mL, al G+100 CD3⁺ 859/mL, CD4⁺ 188/mL, al G+180 CD3⁺ 2003/mL, CD4⁺ 293,4/mL. La media di raggiungimento di una normale risposta ai mitogeni è stata di 330 giorni. La rallentata ricostituzione immunitaria è da sempre considerato uno dei limiti dell'utilizzo di donatori parzialmente compatibili. Tuttavia, le nuove manipolazioni del trapianto come la ciclofosfamide post-trapianto possono essere associate a un rapido e ottimale recupero immunitario.

P57

RISCHIO INFETTIVO IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON CITOPENIE AUTOIMMUNI E IMMUNODISREGOLAZIONE TRATTATI CON MICOFENOLATO MOFETILE E SIROLIMUS

M. Miano¹, M. Comella², M. Mariani³, G. Dell'Orso¹, M.C. Giarratana¹, L. Arcuri¹, M. Lanciotti¹, A. Grossi⁴, G. Brucci⁵, G. Russo², M. Licciardello², E. Castagnola³, C. Dufour¹, F. Fioredda¹, E. Palmisani¹

¹UOC Ematologia IRCCS G. Gaslini, Genova, ²Centro di Onco-Ematologia Pediatrica, Catania, ³UOC Malattie Infettive IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁴UOSD Genetica e Genomica delle Malattie Rare IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁵UOC Malattie Infettive IRCCS Policlinico San Martino, Genova, Italy

Introduzione: Le citopenie autoimmuni (AIC) sono caratterizzate dalla distruzione immunomediata delle cellule del sangue, spesso secondarie a disturbi immunoregolatori primari (PIRD) che possono richiedere un'immunosoppressione di lunga durata. Il micofenolato mofetile (MMF) e il sirolimus (SR) rappresentano due note opzioni terapeutiche di seconda linea.

Obiettivi: Valutare il rischio di infezione dei pazienti con AC e PIRD sottoposti a trattamento con MMF e SR. **Metodi:** Revisione retrospettiva di pazienti affetti da ALPS/ALPS-like e piastrinopenia trattati con MMF e SR presso il nostro Centro e il Policlinico di Catania tra il 2015 e il 2023. L'evento infettivo grave (SIE) è definito come la necessità di ricovero ospedaliero e/o di antibiotici per via endovenosa. Il tasso grezzo di infezioni è calcolato in episodi per 100 persone/mesi a rischio (p/m/r).

Risultati: 103 pazienti (51 femmine, 52 maschi - età mediana di 9 anni-IQR 10). Sette pazienti persi al follow-up. Documentate 16 SIE in 13/96 (13%). Tra i pazienti con almeno una SIE, è osservata una maggiore frequenza di diagnosi ALPS-like (10/13, 76%) ($p=0,038$) e una storia di terapia con SR dopo il fallimento del MMF (7/13, 53,8%) ($p=0,05$). In 6/10 (60%) pazienti ALPS-like con SIE è riscontrata una patologia genetica di base, rilevata in 9/45 (20%) dei pazienti senza SIE ($p=0,01$). Il tasso grezzo di SIE è $0,24 \times 100$ p/m/r (95% CI 0,09-0,3). La diagnosi di ALPS-like è associata a una maggiore incidenza di SIE (0,32 vs 0,09; $p=0,03$). Mediana della somministrazione di MMF e SR: 31 mesi (IQR 71 e 43, rispettivamente). Il tempo complessivo di osservazione: 6620 mesi.

Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che il trattamento con MMF e SR è associato a un rischio molto limitato di SIE nei pazienti con AIC e PIRD; questo rischio è principalmente secondario al disturbo di base.

P58

SEGNI DI IMMUNODISREGOLAZIONE IN FASE ACUTA PREDICONO UNA RISPOSTA AL TRATTAMENTO IMMUNOMODULANTE NELLA PIASTRINOPENIA PERSISTENTE/CRONICA (ITP)

E. Palmisani¹, G. Dell'Orso¹, E. Del Bo¹,

M.C. Giarratana¹, L. Arcuri¹, D. Guardo¹, F. Bagnasco², A. Grossi³, M. Lanciotti¹, P. Terranova¹, C. Dufour¹, F. Fioredda¹, M. Miano¹

¹UOC Ematologia IRCCS G. Gaslini, Genova, ²Servizio di Biostatistica IRCCS G. Gaslini, Genova, ³UOSD Genetica e Genomica delle Malattie Rare IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: ITP è una patologia eterogenea per andamento clinico e risposta al trattamento e può rappresentare l'epifenomeno di un processo immuno-disregolatorio complesso. Non tutti i pazienti rispondono con la stessa efficacia ai diversi approcci terapeutici, tuttavia non sono ancora stati identificati, in fase acuta, parametri specifici per prevedere la risposta alla terapia di seconda linea più idonea (micofenolato/sirolimus e TPOagonisti). **Obiettivi:** Descrivere le caratteristiche cliniche/immunologiche e la risposta al trattamento per identificare variabili clinico/immunologiche predittive di una risposta ad una determinata terapia di seconda linea.

Metodi: revisione retrospettiva delle caratteristiche cliniche/immunologiche di 72 pazienti affetti da ITP persistente/cronica seguiti presso il nostro Centro.

Risultati: Segni di immuno-disregolazione in fase acuta come l'aumento dei linfociti T doppi negativi (DNT), definiti secondo i criteri ALPS NIH 2009 ($>1,5\%$), la riduzione dei linfociti T-CD4 e NK, rispetto ai valori di riferimento per età (rispettivamente, $p=0.05$ $p<0.05$ $p<0.05$) e la presenza contemporanea di 3/4 parametri positivi del pannello ALPS (DNT, B220, CD27, CD3+CD25+/HLADR+) ($p<0.05$), predicono una migliore risposta alla terapia immunomodulante rispetto ai TPOagonisti.

Conclusioni: Una precoce caratterizzazione immunofenotipica alla diagnosi rappresenta un ottimo strumento nella scelta della terapia di seconda linea e come indicazione ad eseguire studi genetici per un'eventuale terapia target.

P59

STROKE IN ETÀ PEDIATRICA: ANALISI DI UN CASO CLINICO.

R. De Santis¹, F. Amato², A. Maggio¹, F. Lotti¹, M. Foglia¹, A. Signore², A.M. D'Apolito², F. Ippedito², I. Cassitti², B.M. Mongelli³, C. Criscenzo², A. Spirito¹

¹Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, ²Scuola di Specializzazione di Pediatria Università degli Studi di Foggia, ³Scuola di Specializzazione di Pediatria Università degli Studi di Bari, Italy

V. è una bambina di 2 anni che, a seguito di un episodio di otite acuta e astenia, è stata condotta in PS con riscontro all'emocromo di conta piastrinica 24000/mcl. Veniva pertanto ricoverata presso il nostro reparto: all'ingresso TC 37.7°C, moderato stato di disidratazione, non sintomatologia emorragica muco-cutanea in atto, non segni di irritazione meningea. Mai lamentata cefalea o vomito. Al controllo ematologico: PLT

25000/mcl, Hb 11,1 g/dl, GB 18900/mcl (N 61%), Monotest ed EBV-DNA positivo. Eseguito aspirato midollare che confermava trombocitopenia immune (ITP); non indicazione a terapia. Dopo circa 48 ore di osservazione, comparsa di quadro clinico caratterizzato da clonie dell'emisoma sinistro, per cui eseguiva approfondimento con TC encefalo (sottile raccolta emorragica in sede frontotemporale dx con edema contestuale) ed RM-encefalo+angioRM: trombosi completa del seno sagittale superiore con sofferenza del tessuto cerebrale fronto-parietale destro e focolaio emorragico. Contestualmente, al controllo ematologico: PLT 49000/mcl, PT 61%, INR 1.25, fibrinogeno 86 mg/dl. Escluse urgenze neurochirurgiche, si impostava terapia antimicrobica empirica (antibiotica, antivirale), anticoagulante ed anticoagulante e si trasferiva presso ambiente intensivo, ove, per spandimento della quota emorragica e peggioramento clinico, veniva posizionata derivazione spinale esterna (rimossa successivamente per progressivo miglioramento clinico-radiologico). Allo screening trombofilico riscontro di mutazione in omozigosi MTHFR (C677T), negata familiarità per discopagulopatia. A un anno dall'evento la piccola ha sospeso terapia anticoagulante e anticoagulante, prosegue trattamento riabilitativo per lieve emiparesi sinistra residua. Conclusioni: Lo stroke in età pediatrica è un evento raro, il rischio in corso di trombocitopenia immune è <1%. Nel caso clinico riportato, riteniamo che il trigger infettivo da un lato abbia favorito l'evento pro-trombotico su predisposizione genetica, dall'altro ha favorito la piastrinopenia verosimilmente post-infettiva con conseguente stroke emorragico. Sebbene la letteratura riporti un rischio molto basso di emorragia intracranica in corso di ITP, è fondamentale escludere, nei soggetti a rischio, eventuali difetti coagulativi predisponenti.

P60

STUDIO DELL'ERITROPOIESI INEFFICACE IN UNA COORTE PEDIATRICA AFFETTA DA MALATTIA FALCIFORME

M. Di Mauro¹, G. Ceglie¹, G. Palumbo¹, M. Algeri¹, J. Pianese¹, D. Rees², J. Brewin², S. El Hoss³, F. Locatelli¹

¹Department of Pediatric Hematology and Oncology, Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy, ²Department of Haematological Medicine, King's College Hospital, London, UK, ³Laboratory of Cellular and Molecular Mechanisms of Hematological Disorders and Therapeutical Implications, Université Paris Cité, Imagine Institute, Inserm U1163, Paris

Nella anemia falciforme (SCA) è stato osservato un elevato tasso di apoptosi durante le fasi terminali dell'eritropoiesi, suggerendo l'esistenza di un certo grado di eritropoiesi inefficace (IE). È stato quindi proposto un indice (IoIE), per quantificare in modo non invasivo l'IE nella SCA. Nel nostro studio abbiamo analizzato l'IoIE in una coorte SCA pediatrica, confrontandolo

con una coorte sana e una di pazienti talassemici, con IE nota. I dati sono stati raccolti dal 2021 al 2023 presso l'Ospedale Bambino Gesù, Roma. L'IoIE è stato calcolato dividendo la concentrazione plasmatica del recettore solubile della transferrina, misura dell'attività eritropoietica, per la conta reticolocitaria, indicatore dell'effettivo output eritroide midollare. I pazienti inclusi erano bambini con SCA (n=49, età mediana 9 anni, 45% femmine, 39 HbSS e 10 HbSβ0), pazienti con β-talassemia (n=29, età mediana 8 anni, 52% femmine) e un gruppo di controllo (n=30, età mediana 8,5 anni, 50% femmine). Abbiamo inoltre confrontato la nostra coorte con una di 178 adulti con SCA (età mediana 29,5 anni, 57% femmine) seguiti presso il King's College Hospital, Londra. Abbiamo stabilito un intervallo normale di IoIE nel gruppo di controllo (0,018±0,006) e validato l'IoIE nella coorte dei β-talassemici, caratterizzata da alti livelli di IoIE (0,11; p<0.0001). L'IoIE non era significativamente aumentata nei bambini con SCA (0,021, p=0,1) rispetto ai controlli sani, ma risultava essere significativamente più elevato nella popolazione SCA adulta rispetto alla controparte pediatrica (0,024; p=0,0017), suggerendo l'incremento dell'IE con l'età. Inoltre, nella coorte pediatrica, abbiamo valutato l'IoIE in 7 pazienti trasfusi, 21 trattati con idrossiurea e 7 non trattati, dimostrando che l'IoIE aumentava con l'idrossiurea (0,028, p=0,05) e diminuiva nei pazienti trasfusi (0,017, p=0,1). I nostri dati suggeriscono che l'IE è un fenomeno evolutivo nei pazienti con SCA e può essere monitorata per meglio comprendere l'eterogeneità della malattia e la risposta alle terapie.

P61

TRAPIANTO APOLOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: REPORT DI 230 TRAPIANTI NELLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE E NEI DISORDINI CONGENITI

M. Comini¹, A. Beghin¹, F. Boldi¹, G. Albrici², M. Maffei², V. Pintabona², E. Soncini², S. Rossi², G. Baresi², F.R. Schumacher², F. Porta², A. Lanfranchi¹

¹Laboratorio Cellule Staminali, UO Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche, ASST Spedali Civili di Brescia, ²UO Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) da donatore familiare aploidentico rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento delle immunodeficienze primitive (PID). Riportiamo l'esperienza del nostro Centro, i progressi che hanno contribuito a rendere il TCSE aploidentico utilizzabile, superando uno dei limiti di questa tipologia di trapianto, il rischio di GvHD. Infatti inizialmente la selezione CD34+ isolata esponeva al rischio di no take e di ricostituzione ritardata. Negli ultimi anni nel nostro Centro è stata sviluppata una tecnica originale di manipolazione che prevede la selezione positiva di cellule staminali CD34+ su PBSC e l'addback di un

numero controllato di linfociti T CD3+ (20-30 x10⁶ cellule/kg ricevente). Sono state superate le limitazioni della selezione pura di cellule staminali CD34+ in termini di engraftment e ricostituzione immunologica, coinfondendo un numero controllato di linfociti T CD3+. Questo consente di mimare, con PBSC, l'assetto linfocitario del midollo osseo riducendo al minimo il rischio di GvHD e assicurando una pronta ricostituzione immunologica. Dal 1991 86 pazienti affetti da SCID (56 pz) e da ID e Disordini Congeniti (30 pz) sono stati sottoposti a 119 TCSE T depleti presso il nostro Centro; tra questi sono stati effettuati anche 7 trapianti in utero. Nel 57% dei casi sono state infuse CSE midollari, nel 25% CSE da mobilizzazione aferetica e nei restanti casi (18%) è stata effettuata una co-infusione di CSE midollari e aferetiche. Le manipolazioni sono state in totale 146: 33 trattamenti con anti-corpo monoclonale Campath-1M, 1 deplezione con vincristina e metilprednisolone, 98 selezioni CD34+, 5 deplezioni CD3+/CD19+ 4 deplezioni CD3+TCR //CD19+ e 5 selezioni CD34+ con T addback. Il continuo miglioramento delle strategie di manipolazioni ha permesso di ottenere ottimi risultati non solo in termini di controllo di GvHD, ma anche di sopravvivenza con un overall survival per gli ultimi pazienti trapiantati pari al 100%.

P62

TROMBOCITOPENIA IMMUNE DI NUOVA INSORGENZA, STUDIO RETROSPETTIVO SULLA SEVERITÀ DEGLI EVENTI EMORRAGICI IN UNA COORTE DI 576 PAZIENTI

S. Gamba¹, M. Spinelli¹

¹UO Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Gli eventi emorragici pericolosi per la vita sono la conseguenza più grave della piastrinopenia. I dati epidemiologici sulla loro incidenza nei pazienti affetti da ITP di nuova diagnosi sono scarsi e gli strumenti utilizzati per la definizione della gravità del sanguinamento si basano su punteggi clinici (bleeding score). Presentiamo i risultati di un'analisi retrospettiva condotta presso il nostro Centro su una coorte di 576 pazienti pediatrici (<18 anni), con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica <100 x 10⁹/L, da Gennaio 2009 a Maggio 2024. 292 (51%) sono maschi. La severità dei sintomi emorragici è stata valutata attraverso bleeding score secondo Buchanan e Addix. 77,3% dei pazienti ha presentato all'esordio di malattia diatesi emorragica lieve-moderata con bleeding score 1-3 (epistassi, gengivorragia, ematuria, ematochezia, menorragia). 3 pazienti (0,5%) hanno manifestato eventi emorragici severi (bleeding score 4-5), di cui 2 emorragie cerebrali (1 F e 1 M) e 1 emorragia gastrointestinale (1 F). 1 dei 2 episodi di emorragia cerebrale ha avuto causa post traumatica. Tutti i 3 pazienti hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva. Nessun paziente ha sviluppato esiti permanenti. 127 pazienti (22%) erano asintomatici

(bleeding score 0) al riscontro di trombocitopenia. In questa coorte non si è verificato nessun decesso per sanguinamento. Questa analisi monocentrica evidenzia che alla diagnosi di ITP in età pediatrica gli eventi emorragici lievi-moderati sono molto comuni, mentre l'incidenza di manifestazioni emorragiche severe è rara (<1%). In considerazione dell'eziologia immune della ITP le trasfusioni di concentrati piastrinici si devono quindi effettuare non in relazione alla conta piastrinica ma solo in caso di evento emorragico severo.

P63

UTILIZZO DEGLI AGONISTI DELLA TROMBOPOIETINA NEL TRATTAMENTO DELL'ITP E CONSERVAZIONE DELLA RISPOSTA DOPO TAPERING: LA NOSTRA ESPERIENZA

A. Maggio¹, A. Spirito¹, M. Foglia¹, F. Lotti¹, F. Amato², C. Criscenzo², A.M. D'Apolito², I. Cassitti², F. Ippedito², A. Signore², B.M. Mongelli³, R. De Santis¹

¹UO di Oncoematologia pediatrica IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia, ³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari, Italy

La trombocitopenia immune (ITP) rappresenta una delle emopatie più frequenti dell'età pediatrica. Viene classificata in: ITP di nuova diagnosi, persistente, cronica o refrattaria. Il 70% delle ITP guarisce entro 6 mesi dalla diagnosi, il 20% sviluppa malattia cronica. Tra le terapie di II linea nelle ITP croniche oltre a MMF, sirolimus e Rituximab, ampio ruolo hanno gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO): Eltrombopag e Romiplostim. Riportiamo l'esperienza nella gestione delle ITP croniche, della U.O. di Oncoematologia Pediatrica dell'Ospedale CSS di San Giovanni Rotondo, nel periodo tra Marzo 2004 e Maggio 2024. Sono stati arruolati 142 pazienti con esordio di ITP (M 47%, F 53%), età media di 7 anni e valore piastrinico all'esordio mediano di 11000/mcl. In accordo alla classificazione IWG il 53,5% (76 pz) ha presentato una newly diagnosed ITP, il 42,25% (60 pz) ITP cronica e il 4,25% (6) ITP persistente. Dei 60 pazienti con ITP cronica, 11 sono stati trattati in II linea con Eltrombopag, (M 27%, F 73%), età media a inizio terapia con Eltrombopag 11,5 anni. Valore piastrinico medio pre-trattamento 7900/mm³. Numero di trattamenti precedenti, mediana 4(2-5). Hanno risposto al trattamento 8/11 (72.7%), al follow up >12 mesi c'è stata una risposta completa (PLT >100.000 in una misurazione) in 6 casi (54.5%), parziale (PLT >30000) in 2 casi 18.2%. E' stato tentato un lento tapering in 4 pazienti (36.6%), la sospensione è stata raggiunta nel 18.2% dei casi (n=2) con una risposta sostenuta (PLT 50-150000) a un follow up di 5 e 10 mesi. La terapia con TPO-agonisti si è dimostrata efficace nell'incrementare la conta piastrinica, ridurre la necessità di ricoveri e terapie concomitanti. La sospensione della terapia permette, in casi selezionati, una remissione com-

pleta della trombocitopenia, sono necessari studi che definiscano criteri e modalità di corretto tapering.

P64

UTILIZZO DI ELTROMBOPAG IN BAMBINI E ADOLESCENTI AFFETTI DA TROMBOCITOPENIA IMMUNE CRONICA, L'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

S. Gamba¹, M. Spinelli¹

¹UO Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Eltrombopag è un agonista del recettore della trombopoietina in grado di stimolare la produzione piastrinica da parte dei megacariociti determinando un incremento della conta piastrinica. Nella popolazione pediatrica Eltrombopag è autorizzato per il trattamento della ITP cronica nei bambini >1 anno. Descriviamo una corte di 35 pazienti affetti da ITP cronica trattati con Eltrombopag presso il nostro centro da Gennaio 2016 a Maggio 2024. La terapia è stata avviata in pazienti con diagnosi di ITP da almeno 6 mesi, conta piastrinica <20 x 10⁹/L e bleeding score secondo Buchanan e Addix ≥3, con fallimento di almeno una terapia di prima linea. La dose di partenza è stata impostata a 25 mg/die per età 1-5 anni e 50 mg/die per età >6 anni. Il dosaggio è stato in seguito modulato entro il range 25 – 75 mg/die allo scopo di mantenere una conta piastrinica di almeno 50 x 10⁹/L o di ottenere un raddoppio della conta basale associato a miglioramento del bleeding score. 29 pazienti (83%) hanno ottenuto una risposta stabile con una dose mediana giornaliera pari a 0,79 mg/Kg (range 0,17-2,64 mg/Kg/die). Non è stata osservata correlazione tra età/peso del paziente e dosaggio pro/Kg del farmaco, mentre è stata riscontrata una maggiore variabilità del dosaggio pro/Kg tra i pazienti con età inferiore a 10 anni. Un totale di 6 pazienti (17%) hanno interrotto il trattamento per mancata risposta, di questi 5 con peso >50 Kg. In conclusione, secondo la nostra esperienza, non è possibile identificare una dose pro/Kg efficace di Eltrombopag standardizzata. Nella nostra casistica i pazienti con peso >50 Kg hanno mostrato una minor risposta ad Eltrombopag anche alla dose massima (75 mg/die). Questi pazienti potrebbero beneficiare di un incremento di Eltrombopag fino alla dose massima autorizzata nella popolazione adulta (150 mg/die).

P65

VALUTAZIONE BIOCHIMICA MITOCONDRIALE E PROFILO CITOCHINICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA ANEMIA DI FANCONI POST TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

F. Pierri¹, E. Cappelli², S. Ravera³, S. Pestarino¹, S. Giardino¹, S. Regis⁴, R. Tallone⁵, A. Beccaria⁵, M. Benvenuto⁵, C. Dufour⁶, M. Faraci¹

¹Unità di Trapianto di Cellule staminali emopoietiche,

IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Laboratorio di Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova, ⁴Laboratorio di Immunologia clinica e sperimentale, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ⁵Centro DOPO (Diagnosi, Osservazione, Prevenzione dopo trattamento Oncologico), IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ⁶Unità di Ematologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

L'anemia di Fanconi (FA) è una condizione proinfiammatoria con associata aumentata produzione di citochine e sensibilità alle stesse. Inoltre, le cellule FA presentano un difetto del metabolismo mitocondriale e una scarsa capacità di rispondere allo stress ossidativo. Le caratteristiche FA persistono nelle cellule somatiche della nicchia midollare post trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). L'obiettivo principale di questo studio è quello di capire quanto la nicchia midollare influenzi il profilo delle citochine e la biochimica mitocondriale delle cellule del donatore dopo il trapianto. Abbiamo studiato cellule mononucleate (MNC) e plasma da sangue periferico di 12 pazienti: 4 pazienti FA sottoposti a TCSE aploidentico αβ CD19 depleto e corrispettivi donatori sani; 4 pazienti affetti da anemia aplastica severa (SAA) sottoposti a TCSE. L'analisi del metabolismo mitocondriale e la risposta antiossidante sono state studiate con Ossimetria e spettrofotometria, la quantificazione delle citochine è stata eseguita con Ella™ Automated ELISA. Le MNC dei pazienti FA dopo trapianto mostrano un difetto nella funzionalità mitocondriale con una alterata fosforilazione ossidativa e conseguente aumento dello stress ossidativo il quale risulta più evidente quando noi trattiamo le cellule con agenti che mimano una infezione (R848 e LPS). La funzionalità mitocondriale nelle MNC viene ripristinata inibendo l'azione di citochine citotossiche (TNF-α, IL1-β, TGF-β). Il diverso comportamento delle MNC del donatore all'interno del paziente potrebbe essere dovuto a un effetto epigenetico indotto dalle cellule della nicchia midollare. Per confermare questa ipotesi valuteremo il profilo di espressione di miRNA e di metilazione del pz trapiantato e del relativo donatore. Tali alterazioni non sembrerebbero trapianto-correlate, in quanto assenti nella popolazione di confronto (SAA post TCSE). Questo studio potrà essere il punto di partenza per un eventuale sviluppo di strategie terapeutiche agenti sui pathways alterati per migliorare l'outcome dei pazienti affetti da FA post TCSE.

P66

VALUTAZIONE E TERAPIA DEL DOLORE IN URGENZA IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA DREPANOCITOSI: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO SU 81 PAZIENTI

S. Ferlinghetti¹, G. Albrici², G. Carracchia², C. Gorio², E. Bertoni², F. Porta²

¹Università degli Studi di Brescia, Scuola di

Specializzazione in Pediatria di Brescia, ²UOC Oncoematologia pediatria e trapianto di midollo osseo, ASST Spedali Civili Brescia, Italy

Background: Le crisi vaso-occlusive (VOC) rappresentano la principale manifestazione clinica della malattia drepanocitica nonché il principale motivo di accesso in Pronto Soccorso. Tuttavia, il dolore riportato dai pazienti spesso non viene adeguatamente considerato e trattato.

Materiali e Metodi: Riportiamo un'analisi retrospettiva su 81 pazienti con età <18 anni affetti da drepanocitosi in follow up presso il nostro Centro; abbiamo valutato: numero di accessi presso il Pronto Soccorso Pediatrico, motivo di accesso, valutazione del dolore in urgenza, somministrazione e tempistica della terapia del dolore. **Risultati:** Tra gennaio 2023 e maggio 2024 abbiamo registrato 81 accessi in Pronto Soccorso per 31 pazienti; 30/81 accessi sono avvenuti per crisi dolorosa (di questi: 5 Acute Chest Syndrome, 7 VOC in febbre), 26/81 per febbre in assenza di VOC e 25/81 per altro motivo. Il tempo trascorso tra triage e valutazione medica è stato di 16 minuti (mediana, range 7 min-3 ore). Nel 90% dei pazienti visitati per VOC è stato valutato il dolore mediante scale codificate; solo in 1/3 dei pazienti con VOC è stata somministrata terapia del dolore e nel complesso solo il 20% ha ricevuto una terapia adeguata all'intensità del dolore riferito. Nessun paziente con dolore severo (VAS>7) ha ricevuto oppioide maggiore, solo il 30% dei pazienti con dolore moderato ha ricevuto un oppioide minore. Il tempo trascorso tra valutazione medica e somministrazione della terapia è stato di 35 minuti (mediana, range 6 minuti-2 ore). La rivalutazione del dolore a 30 minuti dalla terapia è stata eseguita solo nel 26% dei casi.

Conclusioni: Nonostante la presenza di linee guida nazionali, il trattamento in urgenza delle crisi dolorose nei pazienti affetti da drepanocitosi non è ancora ottimale. Sarebbe utile l'introduzione di protocolli di terapia locali al fine di migliorare la gestione dei pazienti con VOC in urgenza.

P67

ANALISI DEGLI ASPETTI BIOLOGICI, CLINICI E SOCIO-ASSISTENZIALI DEI BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) PROVENIENTI DALL'UCRAINA ED ACCOLTI NEI CENTRI AIEOP NEL TRIENNIO 2021-2024

L.R. Bettini¹, A. Colombini¹, G. Quadri¹, F. Fagioli², G. Stabile³, L. Vinti⁴, S. Cesaro⁵, N. Bertorello⁶, R. Mattera⁷, T. Mina⁸, R.F. Schmacher⁹, R. Parasole¹⁰, T. Casini¹¹, N. Santoro¹², A. Barone¹³, E. Mastrodicasa¹⁴, A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Oncoematologia Pediatrica, Città della salute e della scienza, Torino; ³Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Torino, ⁴Centro Ricerche AIEOP, Bologna, ⁵Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale

pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁶UOC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Donna-Bambino, Verona, ⁷Oncoematologia Pediatrica, Città della salute e della scienza, Torino, ⁸Clinica di Ematooncologia Pediatrica, Dipartimento Salute Donna e Bambino, Azienda Ospedaliera, Università (AOU) di Padova, ⁹SC Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ¹⁰Onco-Ematologia Pediatrica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, ¹¹Ematologia ed Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ¹²Oncologia, Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, Meyer Children's Hospital IRCCS, Firenze, ¹³Unità di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Ospedale Civile Spirito Santo, Pescara, ¹⁴Unità di Oncoematologia Pediatrica, Azienda ospedaliera di Parma, ¹⁵SC Oncoematologia Pediatrica con TCSE, AO S. Maria della Misericordia, Perugia, Italy

Introduzione: L'immigrazione sanitaria di bambini oncologici verso l'Europa occidentale è in aumento da 2-3 decenni, tendenza ulteriormente amplificata dal conflitto russo-ucraino. In questo studio abbiamo valutato i bambini ucraini affetti da LLA accolti nei centri AIEOP.

Metodi: Abbiamo estrapolato dal registro 1.01 i pazienti ucraini con LLA accolti nei centri AIEOP dal 01/01/2021 al 31/05/2024. Sono state successivamente raccolte informazioni demografiche, biologiche, di risposta al trattamento, di sopravvivenza e socio-assistenziali.

Risultati: Sono stati registrati 88 pazienti con LLA, di 70 di essi sono stati ricevuti anche gli ulteriori dati richiesti. In 6/70 (8,5%) la diagnosi di LLA non è stata confermata. Dei restanti 64 pazienti, 58 (90%) erano diagnosi *ex novo* mentre 6 recidive. Tra i 58 esordi, 45 (75%) erano LLA-B, 9 (16%) LLA-T, 4 () a immunofenotipo non noto. 34/58 (59%) pazienti avevano già iniziato la chemioterapia in Ucraina; l'arruolamento nel protocollo AIEOP-BFM ALL2017 è stato possibile in 26/64 (41%, 21 LLA-B e 5-LLA T); tra le LLA-B 3/21 (14%) sono risultate early-HR; tra le 5 LLA-T 3 early-nonSR. 3/26 (11%) pazienti sono risultati resistenti alla fase IA. La stratificazione finale dei 21 pazienti con LLA-B è risultata: 2 (10%) SR, 16 (76%) MR, 3 (14%) HR; 2/5 LLA-T sono risultate HR. Globalmente, ci sono stati 6/58 (10%) HSCT, 3/58 (5%) recidive e 2/58 (3%) decessi. 39/64 pazienti sono giunti in Italia con fondi autonomi; l'accompagnatore era unico nel 161% dei casi e >1 nel 39%; le spese sanitarie sono state sostenute dall'SSN in 50/64 (78%), mentre quelle sociali principalmente dai fondi del centro AIEOP/associazione locale ospitante.

Conclusioni: Questo studio evidenzia un alto tasso di resistenza alla fase di induzione nei bambini ucraini con LLA, probabilmente dovuto a ritardi diagnostici e interruzioni di trattamento. È essenziale confermare la diagnosi prima dell'inizio del trattamento. Il ruolo dei centri AIEOP, delle associazioni locali, oltre che del SSN, è stato cruciale per garantire accoglienza e trattamento adeguati.

P68

ANALISI RETROSPETTIVA DELLE CARATTERISTICHE CLINICO-BIOLOGICHE E DELL'OUTCOME DEI PAZIENTI CON SINDROME DI DOWN AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) ARRUOLATI NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009

A. Colombini¹, L.R. Bettini¹, S. Giudici¹, D. Silvestri², L. Lo Nigro³, N. Bertorello⁴, R. Parasole⁵, M.C. Putti⁶, F. Locatelli⁷, V. Conter⁸, M.G. Valsecchi⁸, A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Centro di Ematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania, ⁴SC Oncoematologia Pediatrica, Presidio Infantile Regina Margherita, Torino, ⁵UOC Oncoematologia pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁶Clinica di emato oncologia pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino Azienda ospedaliera - Università (AOU) di Padova, ⁷Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁸Centro di Bioinformatica, Biostatistica e Bioimaging, Università degli Studi di Milano-Bicocca e Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Introduzione: I pazienti con Sindrome di Down (SD) ed LLA hanno una prognosi inferiore rispetto ai pazienti senza SD in termini di Event-Free-Survival (EFS) ed Overall Survival (OS). Si tratta di pazienti fragili che possono presentare complicanze frequenti ed anche mortalità elevata per complicanze secondarie a tossicità ed infezioni.

Metodi: Sono state valutate le caratteristiche clinico-biologiche, di EFS ed OS dei pazienti con SD ed LLA arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 (NCT03643276).

Risultati: Sono stati arruolati e trattati 49 pazienti (23 maschi, 31 <10 anni). Tutti i pazienti presentavano una LLA di tipo B-lineage; 44 (90%) erano SNC 1 alla diagnosi, nessuno era SNC3; 24 (49%) sono stati classificati a rischio standard, 16 (33%) a rischio intermedio e 9 (18%) ad alto rischio. 1 paziente è risultato resistente all'induzione; 2 (4%) sono deceduti per tossicità durante la fase di induzione IA ed I in CCR (complicanze post trapianto). 12 (24%) sono ricaduti (10 midollari isolate, 1 combinata testicolare, 1 non nota). L'EFS/OS a 5 anni sono stati di 72,3% (SE 6.6) ed 82,7% (SE 5.6), rispettivamente.

Conclusioni: I pazienti con SD presentano prevalentemente LLA a fenotipo B, senza interessamento SNC e una prognosi peggiore rispetto ai pazienti non-SD [coorte globale AIEOP-BFM 2009: EFS 84,3% (0.5); OS 92,3% (0.4)] (Conter *et al.*, JCO, 2023). Tuttavia, pur considerando la dimensione ridotta della coorte analizzata, il dato sembra essere in globale miglioramento rispetto a quanto osservato nella coorte AIEOP di pazienti con SD ed LLA del protocollo AIEOP-BFM

LLA 2000 [EFS/OS a 5 anni 63.2% (7.8)/73.7% (7.1)] (dati non pubblicati) e a quella dello studio cooperativo internazionale Ponte di Legno (EFS 64%±2% e OS 74±2%) (Buitenkamp TD *et al.*, Blood, 2014). Questo miglioramento è verosimilmente da attribuirsi all'applicazione di una migliore strategia chemioterapica e di supporto.

P69

ATTIVINA A MODULA LA COMUNICAZIONE FRA CELLULE DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A CELLULE B E LA LORO SOPRAVVIVENZA MEDIANTE L'AUMENTO DELLA VESCICOLAZIONE

E. Licari¹, G. Cricri¹, M. Mauri², F. Raimondo³, L. Dioni⁴, C. Favero⁴, A. Giussani¹, R. Starace¹, S. Nucera⁵, A. Biondi⁶, R. Piazza⁷, V. Bollati⁸, E. Dander¹, G. D'Amico¹

¹Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Monza, ³Unità di Proteomica clinica e Metabolomica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Monza, ⁴EPIGET Lab, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, ⁵Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Monza, ⁶Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Monza, ⁷Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Monza; Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁸EPIGET Lab, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, Milano; CRC, Centro di Ricerca in Salute Ambientale, Università di Milano, Italy

Le vescicole extracellulari (EV) sono un nuovo meccanismo di comunicazione cellulare sia fra cellule sane che tumorali. Grazie al trasferimento del loro carico in cellule bersaglio, le EV modulano la sopravvivenza e la resistenza alla terapia in diversi tumori. Nella leucemia linfoblastica acuta a cellule B (LLA-B), il loro ruolo deve ancora essere chiarito. Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato che AttivinaA, una citochina overespressa nella LLA-B, è in grado di aumentare i livelli di calcio intracellulare e di promuovere la polimerizzazione dell'actina nelle cellule leucemiche. Questi processi biologici, guidando la riorganizzazione del citoscheletro, sono un evento cruciale per la secrezione e l'internalizzazione delle EV. Pertanto, abbiamo indagato il ruolo delle EV nel contesto della LLA-B e l'impatto di AttivinaA su questo fenomeno. Abbiamo dimostrato in diverse linee di LLA-B che AttivinaA aumenta significativamente il rilascio di EV e, mediante microscopia confocale, che queste possono essere internalizzate da altre cellule leucemiche, scambiando così informazioni. Sorprendentemente, abbiamo osservato che, in condizioni di stress indotto dalla coltura, le EV promuovono

vono la sopravvivenza delle cellule di LLA-B in modo dose-dipendente. La stimolazione delle cellule di LLA-B con AttivinaA o con EV isolate da cellule stimulate con AttivinaA è ancora più efficace nel prevenire l'apoptosi in condizioni di coltura ad alta densità/ridotti nutrienti. Questo effetto può essere attribuito all'aumento della vescicolazione indotto da AttivinaA, ma anche alle modifiche osservate del carico di miRNA associato alle EV. Complessivamente, questi dati dimostrano per la prima volta che AttivinaA potenzia il crosstalk mediato dalle EV nella LLA-B, migliorando la sopravvivenza della leucemia in condizioni di stress tipiche di un BM altamente infiltrato. Ulteriori studi saranno cruciali per capire se il targeting di AttivinaA potrebbe essere un'opzione terapeutica per modulare il crosstalk fra cellule leucemiche e la sensibilità all'apoptosi indotta da chemioterapici.

P70

BRENTUXIMAB IN ASSOCIAZIONE A NIVOLUMAB IN PAZIENTI PEDIATRICI E GIOVANI ADULTI CON LINFOMA DI HODGKIN RECIDIVATO/REFRATTARIO: UNA ESPERIENZA MONOCENTRICA REAL WORLD

L. Vinti¹, J. Pianese¹, V. Coletti¹, K. Girardi¹, F. Fabozzi¹, M. Romano¹, F. Tangari², T. Corsetti², R. Lombardi³, F. Stocchi¹, R. De Vito⁴, F. Locatelli⁵

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica e Terapie Cellulari e Geniche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Dipartimento di Farmacia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Dipartimento di Radiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁵Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica e Terapie Cellulari e Geniche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

Sebbene pazienti con Linfoma di Hodgkin abbiano solitamente una prognosi favorevole, in caso di refrattarietà o di recidiva, soprattutto precoce, la probabilità di sopravvivenza a lungo termine rimane insoddisfacente e il trattamento maggiormente consolidato è la terapia di salvataggio seguita da trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT). Il trattamento ottimale non è stato ancora identificato. Diverse opzioni terapeutiche basate sull'utilizzo di combinazioni di anticorpi monoclonali farmaco-coniugati, immunoterapia e/o chemioterapia sono attualmente in corso di valutazione. La combinazione di Brentuximab e antiPD ha mostrato risultati promettenti. Lo studio di fase 2 CheckMate 744 ha arruolato pazienti con linfoma di Hodgkin refrattario/recidivato (età 5-30 anni) utilizzando un approccio basato sulla combinazione di brentuximab/nivolumab, eventualmente seguita da brentuximab/bendamustina in caso di risposta subottimale (P Harker-Murray, Blood2023). Presentiamo una esperienza monocentrica, retrospettiva, che include pazienti pediatrici e giovani adulti con linfoma di Hodgkin refrattario/recidivato

trattati da Aprile 2020 a oggi (25 pazienti, età mediana alla diagnosi 14.8 anni, range 5.4-21.8, rapporto maschi/femmine 12/13) con follow-up mediano di 16.5 mesi (range 0-49 mesi). I pazienti sono stati stratificati in funzione dello status dopo front-line: refrattari (10 pazienti)/ recidiva precoce <12 mesi (9)/ recidiva tardiva ≥12 m (6). Lo schema utilizzato è caratterizzato dalla somministrazione di BV 1.8 mg/kg e nivolumab 3 mg/kg al giorno 1, ogni 3 settimane, con un numero di cicli effettuati modulato in funzione della risposta al trattamento (massimo 8). Sedici/25 pazienti (64%) hanno presentato una risposta completa, 5 una risposta parziale (20%) e 4 una progressione di malattia (16%). Quindici pazienti sono stati sottoposti a ASCT. Tutti i pazienti sono vivi, 23 in remissione completa. Questi dati confermano che lo schema di trattamento brentuximab/nivolumab è ben tollerato e associato a buona efficacia terapeutica.

P71

CARATTERIZZAZIONE DEL PROFILO DI ESPRESSIONE DI FLT3 NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PER NUOVE POSSIBILI OPPORTUNITÀ DI TERAPIA MIRATA

N. Peccatori¹, S. Procopio¹, S. Rebellato¹, M. Quadri¹, A. Curto¹, L. Valsecchi¹, S. Villa¹, C. Saitta¹, G. Cazzaniga², M. Bardini¹, G. Fazio¹

¹Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza, Italy

Le mutazioni del gene *FLT3* rappresentano una delle più frequenti alterazioni genetiche della leucemia mieloide acuta pediatrica e dell'adulto e rivestono una grande importanza dal punto di vista prognostico e terapeutico grazie alla disponibilità di specifici ed efficaci inibitori di *FLT3* (FLT3i). Il possibile ruolo di *FLT3* nel contesto della Leucemia Linfoblastica Acuta pediatrica a fenotipo B (B-LAL) è invece ancora poco noto. Vengono di seguito presentate alcune evidenze preliminari dell'over-espressione di *FLT3* in specifici sottogruppi di LAL come possibile nuovo target terapeutico. In primo luogo, è stata esaminata l'espressione di *FLT3* in diversi sottotipi molecolari di LAL tramite RNA-seq in una coorte di pazienti arruolati ai protocolli AIEOP-BFM 2009/2017 e Interfant-06 individuando i sottogruppi ZNF384r, KMT2Ar e PAX5r come quelli caratterizzati da maggiore over-espressione di *FLT3*. Questo dato è stato successivamente validato tramite quantificazione con RT-qPCR dell'espressione di *FLT3* negli stessi pazienti ed in linee cellulari che presentano gli stessi geni di fusione. A seguire, sui campioni derivati da Patient Derived Xenograft (PDX) della coorte di pazienti PAX5r e KMT2Ar è stato eseguito un *drug screening* esteso, tramite una piattaforma semi-automatizzata di *high-throughput screening* (HTS) con 174 farmaci antineoplastici. Dall'HTS è emersa una diffusa sensibilità (DSS>10) a diversi FLT3i (Midostaurina, Lesauritinib, Quizartinib, Sorafenib, Gilteritinib,

Crenolanib) sia per *KMT2Ar* (DSS medio 27.4) che per PAX5r (DSS medio 24.5). Abbiamo selezionato Gilteritinib, un inibitore di 2° generazione, sulla base dello screening e della sua nota efficacia nell'inibizione di *FLT3*. In seguito ne abbiamo testato l'efficacia in monoterapia dapprima su una linea cellulare PAX5r (NALL1) e successivamente sui blasti di PAX5r PDX (n=4). Da questi dati preliminari, emerge come l'over-espressione di *FLT3* in specifici sottogruppi di pazienti potrebbe rappresentare una opportunità di terapia personalizzata anche nel contesto della B-LLA. Ulteriori studi saranno estesi nei diversi sottogruppi anche in combinazione con chemioterapici.

P72

CARDIOTOSSICITÀ DA ANTRACICLINE: È POSSIBILE PREVENIRLA? EFFICACIA DEL CARVEDILOLO NEL TRATTAMENTO PRECOCE DELLA DISFUNZIONE MIocardICA NEL PAZIENTE PEDIATRICO CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA.

C. Somigli¹, A. Pozza², B. Castaldi², M.C. Putti¹, G. Di Salvo²

¹Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova, ²Cardiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova, Italy

Background: I pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta (LLA) sono a rischio di tossicità cardiaca correlata al trattamento con antracicline (AC).

Obiettivi: Validare il Global Longitudinal Strain per la diagnostica precoce della cardiotoxicità da AC; dimostrare come l'avvio di terapia con carvedilolo in caso di riduzione della performance cardiaca consenta una normalizzazione della funzione cardiaca.

Materiali e Metodi: Studio retrospettivo monocentrico. 66 pazienti affetti da LLA (19 alto rischio, HR; 18 basso rischio, LR; 29 rischio intermedio, IR) trattati secondo protocollo AIEOP-BFM LLA 2009 o AIEOP-BFM LLA osservazionale 2017, sottoposti a valutazione ecocardiografica al baseline (T0), prima di ogni nuovo ciclo di terapia con AC e allo stop terapia. Il protocollo ecocardiografico prevedeva report con EF, M-MODE, EF Simpson Biplano, TAPSE. La quantificazione real time del GLS era opzionale. I dati GLS mancanti sono stati calcolati retrospettivamente ri elaborando le immagini off-line. Per ogni paziente sono state selezionate tre valutazioni ecocardiografiche: baseline (T0), nadir (N) identificato come l'ecocardiografia con GLS peggiore registrato, e stop terapia. Abbiamo considerato patologici valori assoluti di GLS <-19% e riduzioni della FE>10% rispetto al valore basale e che raggiungessero il limite inferiore di normalità del 53%.

Risultati: I pazienti HR hanno mostrato valori patologici di GLS in percentuali maggiori rispetto agli SR/IR, ed un uso maggiore di Carvedilolo durante la terapia

con AC. Tra i 36 pazienti con Nadir GLS patologico, i 24 pazienti che hanno assunto tempestivamente Carvedilolo hanno mostrato recupero dei valori di GLS allo stop terapia. Nei 12 pazienti non trattati, il GLS è risultato ridotto allo stop terapia rispetto al baseline.

Conclusioni: I pazienti LLA-HR in trattamento con AC presentano un rischio maggiore di cardiotoxicità. L'uso del GLS identifica precocemente la disfunzione miocardica, che se tempestivamente trattata permetterà un ripristino dei normali valori di performance cardiaca allo stop terapia.

P73

CASE REPORT: PMBCL RECIDIVATO PRECOCEMENTE COME CHL

C. Sogaro¹, J. Pianese², L. Vinti², M. Becci¹, A. Fichera³, M. Marinelli⁴, F. Benini⁵, E. Mariggiò², F. Stocchi², R. Caruso², L. Antonetti², L. Strocchio², F. Fini¹, C. Laurieri⁶, F. Fabozzi², M. Luciani², R. De Vito⁷, V. Coletti², K. Girardi², M. Romano²

¹Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" Scuola di Pediatria, Università di Roma Tor Vergata, Roma, ²Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università La Sapienza, Roma, ⁴Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁵Scuola di Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona, ⁶Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁷Dipartimento di Anatomia Patologica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

In letteratura è descritta una correlazione tra Linfoma di Hodgkin classico (cHL) e Linfoma a cellule B primitivo del mediastino (PMBCL) quali differenti manifestazioni di uno stesso spettro di patologia che comprende anche i Linfomi grey zone (GZL). Tuttavia, soprattutto in età pediatrica, sono pochi i casi descritti in letteratura. Di seguito riportiamo il caso di un paziente di 16 anni con diagnosi iniziale di PMBCL e successiva diagnosi di cHL a distanza di sei mesi dallo stop-therapy. Il quadro clinico all'esordio di malattia era caratterizzato da dispnea ed edema a mantellina per la presenza di importante massa mediastinica riscontrata radiologicamente. La biopsia effettuata sulla massa mediastinica ha posto diagnosi istologica di PMBCL (immunoistochimica: CD20+, CD79a+, PAX5+, PDL-1+, debole espressione di OCT2, BOB1, CD30, occasionali elementi CD15; EBER negativa). Il paziente è stato trattato secondo schema da-EPOCH-R (dose adjusted-EPOCH-Rituximab) ottenendo remissione completa. Alla rivalutazione dopo 6 mesi dallo stop-therapy, mediante TC/PET, venivano riscontrate

multiple linfadenopatie metabolicamente attive, in assenza di sintomi B. Per tale motivo è stata eseguita nuova biopsia linfonodale il cui esame istologico deponeva per diagnosi di cHL (immunoistochimica: CD30+, CD15+, PDL-1+, debole espressione di PAX5, CD45-, CD20-, CD79a-, OCT2-, BOB1-, EBER positiva). Le tempistiche precoci della seconda diagnosi suggeriscono una possibile correlazione tra cHL e PMBCL come espressione di un unico spettro fisiopatologico e pertanto avvalorano l'ipotesi di una recidiva nell'ambito della stessa patologia. A sostegno di ciò sono stati identificati in letteratura altri casi di linfomi compositi e sequenziali cHL e PMBCL. In considerazione della storia clinica, il paziente è stato sottoposto a immunoterapia secondo schema Brentuximab-Nivolumab, la cui efficacia è dimostrata sia nel cHL che nel PMBCL per le caratteristiche immunoistochimiche (espressione di CD30 e PDL-1). La rivalutazione di malattia dopo 8 cicli di immunoterapia ha mostrato remissione completa.

P74

CELLULE CD7.PEBL-CAR T: UNA NUOVA STRATEGIA PER PAZIENTI PEDIATRICI E GIOVANI ADULTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA T RECIDIVATA/REFRATTARIA (LLA-T R/R)

M. Becilli¹, F. Del Bufalo¹, C. Rosignoli¹, P. Merli¹, E. Bocchieri¹, F. Quagliarella¹, M. Algeri¹, M. Sinibaldi¹, S. Di Cecca¹, V. Bertaina¹, R. Sborgia¹, G. Li Pira¹, G. Leone², S. Iacovelli³, M. Gunetti³, B. De Angelis¹, C. Quintarelli¹, F. Locatelli⁴

¹Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Servizio Trasfusionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Officina Farmaceutica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

La LLA-T r/r è gravata da una prognosi infausta e richiede lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche. L'utilizzo di cellule T esprimenti un recettore antigenico chimerico (CAR) contro l'antigene CD7 e un bloccante dell'espressione proteica di CD7 sulla superficie cellulare (PEBL), che previene l'effetto fratricida, costituisce una strategia terapeutica promettente. Presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, abbiamo testato l'efficacia di cellule CD7.PEBL-CAR-T autologhe, ottenute mediante trasduzione con vettore lentivirale, in pazienti affetti da LLA-T r/r. Per ridurre rischio di trasduzione blastica, le aferesi sono state eseguite in presenza di <5% di blasti e >300/μL cellule CD3⁺ su sangue periferico. Otto pazienti con malattia midollare (mediana blasti: 7%, range 0.1%-70%), di cui 1 combinata con SNC2, hanno ricevuto 1x10⁶/kg di cellule CAR-T, previa terapia linfodepletante con fludarabina 30 mg/mq per 3 giorni e ciclofosfamide 60 mg/kg per 2 giorni. Tutti

i pazienti hanno presentato espansione delle CAR-T, con picco mediano di 301,64 cellule CAR⁺/mcl (range 2,83-913,50) al giorno+10 dall'infusione. In tutti i pazienti è stata ottenuta negativizzazione delle cellule CD7⁺ circolanti. La valutazione al giorno+14 ha mostrato remissione molecolare completa in tutti i pazienti. Sette pazienti hanno sviluppato sindrome da rilascio citochinico (CRS) di grado 1-2; tossicità ematologica reversibile di grado 3-4 è stata osservata in tutti i pazienti, in assenza di neurotossicità. In 5 pazienti la remissione è stata consolidata con un trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche. Con un follow-up mediano di 6.6 mesi (range 2.6-11.7), 6/8 pazienti sono vivi di cui 4/6 in risposta molecolare; i 2 pazienti che non hanno ricevuto trapianto di consolidamento sono entrambi recidivati, rispettivamente 7 e 3 mesi dopo l'infusione. 2/8 pazienti sono deceduti per tossicità trapianto-correlate. Tali dati descrivono un ottimo profilo di tossicità ed efficacia del prodotto CD7.PEBL-CAR-T. Il mantenimento della risposta risulta strettamente legato al consolidamento con successivo trapianto.

P75

CICLOSPORINA vs CICLOSPORINA PIÙ METOTREXATO PER LA PROFILASSI DELLA GVHD NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO DA DONATORE HLA-IDENTICO

V. Apolito¹, V. Ceolin¹, M. Spadea¹, M. Barone¹, A. Tomatis¹, F. Saglio¹, F. Fagioli¹

¹SC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

La profilassi della GvHD nei bambini sottoposto a trapianto allogenico da donatore sibling è controversa. Una survey dell'EBMT ha evidenziato che il 47% dei centri usa CSA da sola mentre il 45% CSA+MTX. Uno studio del 2015 riscontra più recidive e minore OS nei pazienti trattati con CSA+MTX vs CSA, con incidenza di GvHD simile. I pazienti nello studio sono però incomparabili, perché quelli nel gruppo CSA+MTX sono stati trattati prima rispetto a quelli nel gruppo CSA (prima e dopo il 1997, rispettivamente). Abbiamo analizzato retrospettivamente 49 bambini sottoposti a trapianto sibling al Regina Margherita (Torino) nel 2013-2023. 21 (42.9%) hanno ricevuto CSA e 28 CSA+MTX. La decisione era presa in base a età, malattia e fonte cellulare. I pazienti più giovani (<12 anni) hanno ricevuto più frequentemente CSA che CSA/MTX (P=0.0013). 39 (79.6%) avevano malattie oncologiche maligne. La fonte di staminali era il midollo osseo in 43 (87.5%). 9 (18.4%) hanno ricevuto ATG. La sopravvivenza a 5 anni è 80.7% in CSA/MTX vs 83.3% in CSA (p=0.56). L'incidenza cumulativa di recidiva a 1 e 4 anni della malattia oncologica è 15.83% e 33.3% in CSA/MTX vs 12.2% e 21.36% in CSA (P=0.27). L'incidenza di aGvHD a 100 giorni è più bassa in CSA/MTX vs CSA (7.1% vs

38.1%, $P=0.006$). In analisi multivariata CSA/MTX ha portato a meno aGvHD grado II/IV ($HR=0.1$, 95%CI 0.01-0.95, $P=0.04$). Altri fattori non erano statisticamente associati ad aGvHD. L'incidenza di cGvHD moderata/severa a 1 e 4 anni è 7.6% e 11.9% in CSA/MTX vs 16.0% e 22.3% in CSA ($P=0.38$). In multivariata solo l'uso del midollo come fonte cellulare è associato a meno cGvHD ($HR=0.02$, 95%CI 0.002-0.243, $P=0.001$). Nonostante retrospettivo, lo studio dimostra che CSA+MTX riduce l'incidenza della aGvHD vs CSA, senza impattare su recidiva e sopravvivenza. Questa combinazione dovrebbe essere implementata in pediatria.

P76

COMPOSIZIONE DEL MICROBIOMA INTESTINALE ALL'ESORDIO DI LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA NEL PAZIENTE PEDIATRICO

E. Muratore¹, M. Fabbrini², D. Leardini¹, N. Decembrino³, P. Muggeo⁴, R. Mura⁵, K. Perruccio⁶, F. D'Amico², D. Zama⁷, F. Baccelli¹, A. Prete¹, M. Zecca⁸, S. Cesaro⁹, P. Brigidi², R. Masetti¹

¹Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ²Unità di Microbiomica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, ³Unità di Terapia Intensiva Neonatale, AOU Policlinico G. Rodolico San Marco, Catania, ⁴Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Ospedale Universitario di Bari, ⁵Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, ⁶Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Perugia, ⁷Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso Pediatrico, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ⁸Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁹Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

Introduzione: L'eziologia della leucemia acuta linfoblastica (LAL) nel bambino rimane ancora largamente inesplorata. Il tipo di parto, di allattamento e di contatti sociali sono stati associati all'insorgenza di LAL e potrebbero agire tramite modifiche del microbiota intestinale (MI). Esistono poche evidenze in letteratura se vi sia una configurazione del MI associata all'insorgenza di LAL pediatrica.

Metodi: Campioni fecali sono stati raccolti al momento della diagnosi di LAL presso l'Oncoematologia pediatrica di Bologna, Verona, Pavia, Perugia, Bari e Cagliari. Inoltre, sono stati inclusi 50 controlli sani abbinati per età e sesso. L'analisi del microbiota è stata eseguita mediante metagenomica shotgun e analisi 16S. **Risultati:** Sono stati inclusi 30 pazienti, con una età mediana alla diagnosi di 3,8 anni (range 1,5-17,3), 19 e 11 con LAL-B e T rispettivamente. Il MI dei pazienti con LAL differisce da quello dei controlli sani, con una diversità alfa significativamente inferiore ($p \leq 0,001$). I pazienti con LAL hanno mostrato una

minore presenza di commensali, come *Lachnospira*, *Dorea*, *Blautia*, *Coprococcus*, e *Ruminococcus* ($p \leq 0,01$). Tra i due fenotipi di LAL, l'alfa diversità risultata simile tra i due gruppi. A livello di specie, i pazienti con LAL-T presentavano maggiori abbondanze di *Bifidobacterium longum*, *Bacteroides ovatus*, e *Ruminococcus torques*, e una maggiore espressione di pathway legati al metabolismo dell'alanina e del propionato. I pazienti con LAL-B sono risultati essere arricchiti in *Bifidobacterium catenulatum*, *Blautia wexlerae*, e *Klebsiella pneumoniae*. I pathways metabolici prevalenti nei pazienti con LAL-B riflettono una maggiore interazione con il sistema immunitario e un microambiente favorevole all'espansione di *Klebsiella*. Non sono state trovate associazioni tra i sottotipi di LAL e l'uso di antibiotico nei 30 giorni precedenti.

Conclusioni: Il MI dei pazienti pediatrici con LAL differisce significativamente da quello dei bambini sani. Questo dato può potenzialmente aprire a nuovi scenari di comprensione fisiopatologici di questa patologia.

P77

CORRELAZIONE TRA PARAMETRI SPIROMETRICI E VALUTAZIONE OSTEOPATICA IN BAMBINI, ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

M. Barbieri¹, V. Valdata¹, C. Frittoli¹, C. Rivolta¹, F. Bouquin¹, G. Passignani¹, T. Moriggi¹, L. Peli¹, E. Villa¹, M. Jankovic¹, F. Limido², A. Balduzzi³, F. Lanfranconi¹

¹Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma – Centro Maria Letizia Verga, Monza, ²Università degli Studi di Milano Bicocca, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Milano, ³Università degli Studi di Milano Bicocca, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Milano, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Introduzione: Bambini, adolescenti e giovani adulti con cancro (CAYA-c) soffrono di diverse problematiche acute, tra cui ridotta mobilità toracica causata da diversi fattori derivanti dalle cure terapeutiche. L'osteopatia integrata in un programma di esercizio di precisione (PEx) rappresenta una nuova opzione terapeutica per migliorare la meccanica respiratoria. L'obiettivo dello studio era valutare se esiste una correlazione tra la valutazione osteopatica della mobilità toracica e vertebrale del rachide dorsale e la spirometria.

Metodi: Sono stati inclusi nello studio i CAYA-c che sono stati sottoposti a trapianto di midollo osseo tra il 1° gennaio 2019 e il 31 dicembre 2023 e che facevano parte del PEx. Sono stati sottoposti a spirometria e valutazione osteopatica dopo segnalazione medica in caso di compromissione della funzionalità respiratoria. Ogni partecipante è stato valutato per la mobilità toracica e l'estensione del rachide dorsale (punteggio da 0-normale a 4-mobilità ridotta) e ha effettuato un esame spirometrico (FVC e FEV1).

Risultati: Sono stati valutati 31 CAYA-c. L'età media era di 12,1±3,9 anni (range 4-20), il 41,0% femmine, il 45,2% affetti LLA, il 26% da LMA, il 9,6% da LNH, il 9,6% da mielodisplasia e il 9,6% da altri disturbi non maligni. È stata rilevata una forte correlazione tra i valori spirometrici nel range di normalità e la normale mobilità valutata dagli osteopati. È stata riscontrata una lieve correlazione tra ridotta estensione dorsale e toracica e valori ridotti di FVC e FEV1 (<80%).

Conclusioni: I risultati ottenuti mostrano una correlazione tra spirometria e valutazione osteopatica laddove non vi è compromissione della meccanica respiratoria. Quando la meccanica respiratoria è compromessa invece sono necessari più controlli per valutare l'effetto dell'esercizio di precisione e del trattamento osteopatico. Questo approccio può essere utile ai pediatri per identificare quei casi che necessitano di valutazioni spirometriche al di fuori dei normali follow up.

P78

DOSAGGIO DELLA CATENA LEGGERA DEL NEUROFILAMENTO LIQUORALE PER LA DIAGNOSI PRECOCE ED IL MONITORAGGIO DELLA NEURODEGENERAZIONE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS

L. Beneforti¹, A. Chinnici¹, M.L. Coniglio¹, I. Trambusti¹, F. Pegoraro¹, S. Gaspari², C. De Fusco³, A. Trizzino⁴, A. Tondo¹, E. Sieni¹

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica AOU "Meyer" IRCCS, Firenze, ²Dipartimento di Oncoematologia Terapia genica e cellulare Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma, ³Dipartimento di Ematologia AORN "Santobono-Pausilipon", Napoli, ⁴Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica ARNAS Ospedali Civico G. Di Cristina, Palermo, Italy

Scopo dello studio è investigare il potenziale ruolo del dosaggio liquorale della catena leggera del neurofilamento (NFL) come biomarcatore di insorgenza e progressione di neurodegenerazione (ND) in pazienti pediatrici affetti da istiocitosi a cellule di Langerhans (ICL). Lo studio ha incluso 41 pazienti con ICL, riferiti a 4 centri italiani della rete AIEOP: 19/41 con ND (5/19 sintomatici, 6/19 paucisintomatici, 8/19 asintomatici), 14/41 con fattori di rischio per ND (diabete insipido e/o lesioni ossee cranio-facciali), 4 senza fattori di rischio (controlli negativi), 4 con malattia attiva del sistema nervoso centrale (SNC-ICL, controlli positivi). Inoltre, 9 pazienti (5 con ND e 4 con fattori di rischio) sono stati monitorati ad un anno di follow-up. I campioni sono stati analizzati mediante saggio commerciale ELISA. Livelli mediani di NFL superiori al cut-off di riferimento (380 pg/mL) sono stati osservati in pazienti con ND sintomatica/paucisintomatica (n=11; mediana: 1095 pg/mL; range: 346-3031) e SNC-ICL (mediana: 665 pg/mL; range 431-788). Pazienti con ND asintomatica mostravano una media-

na superiore ai controlli negativi (93 pg/mL; range 40-131), ma inferiore al cut-off (n=8; 217 pg/mL; range: 116-520). I livelli mediani dei pazienti con fattori di rischio (mediana: 106.1 pg/mL; range: 60-288) non erano diversi dai controlli negativi; tuttavia 6/14 pazienti a rischio presentavano livelli di NFL simili ai pazienti con ND asintomatica (mediana: 226 pg/mL; range: 197-288), suggerendo un attento monitoraggio radiologico di questo gruppo di pazienti. Infine, livelli di NFL stabili, diminuiti o aumentati al follow-up sembrano riflettere le condizioni di stabilità, peggioramento e miglioramento clinico, sia in pazienti trattati (4/9) che non (5/9). Concludendo, i nostri dati suggeriscono l'utilità del dosaggio liquorale del NFL come biomarcatore di ND in pazienti ICL, sia per il riscontro di malattia in fase preclinica che per il suo monitoraggio, da confermare in studi più ampi.

P79

EFFICACIA DI ROMIPILOSTIM PER IL TRATTAMENTO DELLA PIASTRINOPENIA PERSISTENTE POST TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NEL PAZIENTE PEDIATRICO

E. Lanino¹, F. Vendemini², S. Bonanomi², G. Ottaviano², G. Prunotto², S. Napolitano², M. Verna², P. Casartelli², A.C. Balduzzi¹, G. Lucchini²

¹Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, ²Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Introduzione: Gli agonisti dei recettori della trombopoietina sono efficaci e sicuri nel trattare la trombocitopenia post-trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) negli adulti. Tuttavia, i dati pediatrici sono limitati. Riportiamo un'analisi retrospettiva sull'utilizzo di Romiplostim per la trombocitopenia persistente dopo TCSE nel nostro Centro.

Risultati: Nel periodo giugno 2022-dicembre 2023 46 pazienti hanno ricevuto TCSE allogenico. Di questi, 20 (43%) hanno ricevuto Romiplostim, 15/20 dopo TCSE per neoplasia ematologica e 18/20 dopo condizionamento mieloablativo. Donor type: 11/20 MUD, 6/20 MFD, 3/20 MMFD. Tutti i pazienti hanno ottenuto per polimorfonucleati dopo una mediana di 22 giorni (12-42) dal TCSE, 15/20 per piastrine >20.000/mm³ dopo 25 giorni (12-62). L'età mediana all'inizio del trattamento era 12,8 anni (1,5-20,5) e il tempo mediano dal TCSE 69,5 giorni (42-199). Peso mediano: 43.5 kg (10-107,5). Dose settimanale del farmaco: 10 mcg/kg sottocute (massimo 500 mcg). Durata mediana del trattamento: 141 giorni (41-402). L'indicazione per Romiplostim è stata poor graft function 1 in 17 (85%) pazienti, trombocitopenia isolata persistente 2 in 2 (10%) e secondary failure of platelet recovery 3 in 1.

La conta piastrinica mediana prima della terapia era 19.000/mm³ (25-75°centile: 14.000-20.000) con

19/20 pazienti trasfusione-dipendenti. Dopo una mediana di 43 giorni (5-115) di terapia, 17 (85%) pazienti hanno ottenuto una conta piastrinica >50.000/mmc senza trasfusioni.

All'ultimo follow-up, 15 (75%) pazienti hanno sospeso Romiplostim e mantenuto risposta, 3 sono in trattamento (1 *responder* ha ripreso trattamento per recidiva di piastrinopenia dopo complicanza), 1 *non responder* è deceduto per complicanza infettiva a 59 giorni da inizio della terapia e 1 *non responder* ha sospeso Romiplostim dopo 196 giorni. Nessun paziente ha sviluppato effetti collaterali attribuibili a Romiplostim.

Conclusioni: Romiplostim è efficace e sicuro per il trattamento della trombocitopenia prolungata dopo TCSE allogenico in età pediatrica. Studi prospettici più ampi sono necessari per confermare questi risultati e identificare predittori di risposta.

P80

ERRORI CONGENITI DELL'IMMUNITÀ (IEIS) E LINFOMI: REVISIONE E DESCRIZIONE DI UNA CASISTICA DI UN SINGOLO CENTRO

M. Maffei¹, S. Rossi¹, G. Baresi¹, E. Soncini¹, A. Soresina², R. Badolati³, F.R. Schumacher¹, C. D'Ippolito¹, A. Lanfranchi⁴, F. Porta¹

¹UO Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia, ²Unità di Immunologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia, ³Istituto di Medicina Molecolare "A. Nocivelli", Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia, ⁴Laboratorio Cellule Staminali, UO Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

Gli IEIs sono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da una compromissione della funzionalità del sistema immunitario. Il quadro clinico di questi pazienti, da sempre associato solo o in gran parte alla ricorrenza di infezioni, si è allargato anche a quadri disreattivi con manifestazioni autoimmuni, allergiche e oncologiche. In particolare i linfomi sono i tumori più frequenti in questo gruppo di malattie, rappresentando i 2/3 di tutte le manifestazioni oncologiche. Abbiamo revisionato la nostra numerosa casistica di IEIs dal 1990 ad oggi. Su 840 pazienti afferenti all'Ospedale dei Bambini di Brescia 41 sono stati i casi complessivi di tumore. Gli IEIs dei pazienti comprendevano 8 casi di CID, 4 casi di AT, 2 casi di SCID, 2 casi di HPS2, 2 casi di WAS, 5 casi di CVID, 1 caso di HIES. Di questi 28 erano linfomi, di cui 6 casi di linfomi di Hodgkin, 3 casi di linfoma di Burkitt, 9 casi di linfoma B diffuso a grandi cellule, 1 linfoma MALT, 1 micosi fungoide follicotropica, 2 linfomi B plasmablastici, 2 linfomi T anaplastici a grandi cellule, 4 altri linfomi. In 11 casi veniva riscontrata positività a EBV. L'età media di insorgenza del tumore era di 18,3 anni, mediana 14 anni. 15 pazienti sono de-

duti, in 14 casi per progressione di malattia a poca distanza dalla diagnosi di tumore. Nella nostra casistica si conferma come riportato in letteratura la prevalenza di linfomi nei pazienti affetti da IEIs, in particolare nei pazienti con CID e CVID (soprattutto della linea B e a grandi cellule) e nelle AT. La prognosi di questi pazienti è peggiore rispetto ai soggetti di pari età, sani. La nostra esperienza dimostra come lo screening oncologico, la diagnosi precoce e l'adozione di protocolli terapeutici ad hoc rappresentano la sfida futura per la terapia oncologica degli IEIs.

P81

FATTORI DI RISCHIO DI MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA: ESPERIENZA DELL'UOC DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI VERONA

E. Milani¹, E. Bonetti¹, G. Caddeo¹, M. Chinello¹, M.P. Esposto¹, V. Pezzella¹, V. Vitale¹, A. Zaccaron¹, S. Cesaro¹, G. Tridello¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

La malattia veno-occlusiva (VOD) epatica è una complicanza osservata dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), o occasionalmente, dopo chemioterapia. Nel TCSE, l'incidenza di VOD è del 10-20%. Nelle forme moderate-gravi di VOD, l'uso precoce del defibrotide è fortemente raccomandato. Riportiamo la casistica retrospettiva dell'Oncoematologia Pediatrica di Verona.

Pazienti e Risultati: dal 1.1.2012 al 31.07.2023 sono stati osservati 28 casi di VOD (16 M, 12 F, età mediana 4.6 anni, range 0.3-17.9), di cui 17 dopo TCSE (16 allo-TCSE, 1 auto-TCSE) e 11 dopo chemioterapia per LLA (6) o LMA (5). Considerando le diagnosi di LLA, LMA e le procedure TCSE dello stesso periodo, l'incidenza della VOD è stata 4.3% in LLA, 14.7% in LMA, e 10.5% in allo-TCSE. La mediana di insorgenza è stata 9 giorni dopo TCSE, range 0 - 33; 22 gg, range 18-235, dopo la diagnosi di LLA (di cui 1 dopo recidiva) e 26 gg, range 17-81, dopo la diagnosi di LMA. Nell'allo-TCSE, i fattori di rischio per VOD significativi in univariata sono stati: diagnosi di leucemia ed uso di ATG. Fattori non significativi invece: sesso, età (<mediana 14.7% v. >mediana) e tipo donatore (sibling v. altro). Il defibrotide è stato somministrato in 23 casi per una mediana di 12 giorni, range 1-21; in 15/23 pazienti il trattamento è iniziato prontamente il giorno della diagnosi. Otto pazienti (28%) sono deceduti (5 TCSE, 2 LMA, 1 LLA), a una distanza mediana di 104 giorni (range 2 gg - 2 aa) dalla VOD: per progressione di LLA, 2, per MOF/shock settico, 5, per micosi cerebrale, 1.

Conclusioni: Nella nostra esperienza la VOD è stata osservata sia in pazienti dopo TCSE che in pazienti con leucemia acuta. La diagnosi precoce rimane fondamentale per l'introduzione del trattamento specifico con defibrotide.

P82

FOTOBIMODULAZIONE ORALE (PBM) PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DELLA MUCOSITE DEL CAVO ORALE IN PAZIENTI EMATO-ONCOLOGICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

M. Adavastro¹, A. Gatti¹, G. Ottaviano², V. Gustuti¹, C. Cereda¹, M. Maddalone³, A.C. Balduzzi¹

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano, ²Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Clinica Odontoiatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Introduzione: La mucosite orale post-TCSE è invalidante. I benefici della fotobiomodulazione (PBM) sono ben documentati negli adulti, ma limitatamente nei bambini. **Obiettivi:** Studio pilota osservazionale prospettico, con confronto storico, volto a: - finalizzare protocollo standardizzato di prevenzione e trattamento con PBM nella popolazione sottoposta a TCSE presso Clinica Pediatrica - Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; - misurare l'effetto della PBM, come riduzione di: fabbisogno analgesia, grading mucosite, sintomo dolore; - confrontare pazienti sottoposti a TBI trattati con PBM con coorte storica.

Pazienti e Metodi: Pazienti pediatrici/giovani adulti sottoposti a TCSE, trattati e osservati dal condizionamento fino all'attecchimento o al +28.

Risultati: - Standardizzazione protocollo PBM in prevenzione e trattamento, su 10 zone del cavo orale: utilizzo di sonda con superficie 1cm², frequenza 5Hz, fascio composto da lunghezza d'onda 635 nm (92%) e 808 nm (8%); energia totale 8-10J/cm² in prevenzione; dose aggiuntiva 3-4J/cm² sulle lesioni, fino a 11-14J/cm² totali in trattamento: - Dal 01/09/2023 arruolati e trattati 15 pazienti. Osservati riduzione media del punteggio del dolore di 1,03 secondo NRS (mediana 1), fabbisogno medio di morfina di 0,44 mg/kg die (mediana 0,53) per una media di 14 giorni (mediana 10) e durata mucosite grado ≥ 2 per una media di 15 giorni (mediana 14). - L'aggiunta della PBM ha ridotto la durata della mucosite grado ≥ 2 (media 25 vs 16 giorni, p 0,08) e il fabbisogno di analgesia di III livello (media dose massima morfina 0,69 mg/kg die per 21 giorni vs 0,36 mg/kg die per 19 giorni, p 0,09, e media dose massima morfina al bisogno 0,29 mg/kg vs 0,04 mg/kg die, p 0,04) nei 6 pazienti TBI-PBM rispetto ai 7 storici TBI-noPBM.

Conclusioni: Si conferma il beneficio della PBM sulla mucosite severa post-TCSE, in particolare post-TBI, da convalidare su una coorte più ampia con assessment di patient-reported-outcome.

P83

IDENTIFICAZIONE DI NUOVI MARCATORI PROGNOSTICI E APPROCCI TERAPEUTICI ALTERNATIVI NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON LAL-T RECIDIVANTE

G. Veltri¹, I. Piga², G. Franciosa², E. Varotto³, J.V. Olsen², B. Buldini⁴, V. Serafin⁵

¹Istituto di Ricerca Pediatrica "Città della Speranza", Padova, Italy, ²Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, University of Copenhagen, Denmark, ³Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy, ⁴Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy; ⁵Istituto di Ricerca Pediatrica "Città della Speranza", Padova, Italy, ⁵Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; Istituto di Ricerca Pediatrica "Città della Speranza", Padova, Italy

Attualmente la recidiva rappresenta il principale ostacolo nel trattamento dei pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta T (LLA T). Difatti, la prognosi dei pazienti refrattari al trattamento o recidivanti rimane un fattore prognostico sfavorevole a causa sia dell'elevata tossicità derivante dall'intensificazione del regime chemioterapico sia alla mancanza di opzioni terapeutiche alternative. Pertanto, l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici e di biomarcatori di malattia refrattaria/recidivante potrebbe aiutare ad individuare precocemente i pazienti che beneficerebbero di approcci terapeutici innovativi. Poiché è ben noto che la resistenza ai chemioterapici è mediata dalla deregolazione dell'attività delle proteine, la caratterizzazione del profilo proteomico dei pazienti pediatrici LLA T recidivanti potrebbe aiutare a riconoscere nuove vulnerabilità proprie della leucemia resistente, utili all'identificazione di una terapia paziente specifica. A tal fine, sfruttando sia la spettrometria di massa che la *Reverse Phase Protein Array* abbiamo ricostruito il profilo fosfoproteomico al momento della recidiva, dei pazienti con LLA T a prognosi sfavorevole (non rispondenti alla terapia dopo la prima recidiva) e quelli a prognosi favorevole (completa remissione dopo la prima recidiva). Con questo approccio abbiamo dunque individuato le alterazioni proteiche potenzialmente responsabili della resistenza alla chemioterapia e di un esito sfavorevole. In aggiunta, sfrutteremo un approccio di screening farmacologico ad alto rendimento al fine di testare una libreria di 796 inibitori di chinasi su cellule LLA T con un profilo proteomico analogo a quello dei pazienti LLA T recidivanti a prognosi sfavorevole. L'integrazione del profilo proteomico dei pazienti con LLA T recidivante a prognosi sfavorevole con i risultati dello screening farmacologico permetterà di riconoscere nuove sotto-classi di pazienti pediatrici con LLA T che, al momento della recidiva, potrebbero beneficiare di approcci terapeutici alternativi, evitando l'insorgenza di resistenza alla terapia ed eccessiva tossicità, garantendone così la completa remissione.

P84

IDENTIFICAZIONE DI PRECURSORI A CELLULE B CD19-NEGATIVI DOPO TERAPIE DIRETTE CONTRO IL CD19

V. Bertaina¹, R. Sborgia¹, M. Becci², C. Sogaro², A. Fichera³, M. Marinelli⁴, J. Pianese¹, K. Girardi¹, V. Coletti¹, L. Vinti¹, M.G. Cefalo¹, L. Antonetti¹, V. Paganelli¹, M. Massa³, E. Mariggio¹, B. Lucarelli¹, I. Pili¹, F. Stocchi¹, V. Di Ruscio¹, M. Romano¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Trapianto Emopoietico e Terapie Cellulari, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Roma Tor Vergata, Roma, ³Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Sapienza Università di Roma, ⁴Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy

L'utilizzo sempre più diffuso di terapie dirette contro l'antigene CD19 nel trattamento delle leucemie linfoblastiche acute di tipo B (B-LLA) ne ha migliorato notevolmente la prognosi. Nonostante il promettente successo clinico di questi trattamenti, un numero significativo di pazienti presenta recidiva di malattia, e di queste una parte rilevante è negativa per l'espressione del CD19. Il monitoraggio della malattia residua minima (MRM) mediante citometria a flusso (MFC) in pazienti con B-LLA, negativizzati per CD19, risulta difficoltosa poiché questo antigene è un marcatore pilota per la strategia di *gating* alla ricerca della MRM. È stato recentemente riportato da diversi lavori che è possibile, sotto la pressione selettiva del sistema immunitario, osservare l'espansione di precursori a cellule B (BCP) CD19-negativi capaci di maturare e differenziarsi. L'identificazione di questi precursori richiede dunque un'attenta valutazione citofluorimetrica, in quanto potrebbe indicare una popolazione di blasti leucemici sfuggiti alla terapia. Nel periodo compreso tra Dicembre 2022 ed Aprile 2024 abbiamo analizzato 12 casi di pazienti affetti da B-LLA in remissione completa molecolare dopo essere stati sottoposti a trattamento con Blinatumomab, in cui è stata riscontrata la presenza di una popolazione di BCP CD19-negativi. Questa popolazione è stata osservata su campioni di midollo di tutti i pazienti sottoposti a uno o più cicli di Blinatumomab, in più valutazioni, eseguite durante ed alla fine del trattamento. La popolazione BCP CD19-negativa, studiata mediante MFC su midollo, era presente con una media dello 0.22% sul totale dei leucociti e mostrava il seguente immunofenotipo: CD19neg, CD22+bright, CD10+, CD58+, CD34+, CD38+ e CyCD79a+. Questi dati confermano quelli già presenti in letteratura evidenziando il ruolo del Blinatumomab nella selezione di BCP CD19-negativi; sottolineano, inoltre, la necessità di ampliare i pannelli citofluorimetrici e perfezionare le strategie di *gating* al fine di rendere la MFC più sensibile ed accurata nel monitoraggio della risposta all'immunoterapia.

P85

IDENTIFICAZIONE TRAMITE RNA-SEQ DI GENI DI FUSIONE NEI PAZIENTI CON LEUCEMIA ACUTA LINFOLASTICA B (LAL-B) ARRUOLATI IN ITALIA NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2017

C. Saitta¹, N. Peccatori¹, A. Colombo¹, F. Colnaghi¹, S. Rebellato¹, L. Bettini², N. Bertorello³, L. Lo Nigro⁴, F. Locatelli⁵, R. Parasole⁶, M.C. Putti⁷, E. Varotto⁸,

A. Colombini², B. Buldini⁸, D. Silvestri¹, M.G. Valsecchi⁹, A. Biondi⁹, C. Rizzari², G. Cazzaniga⁹, G. Fazio¹

¹Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Oncoematologia Pediatrica, Città della salute e della scienza, Torino, ⁴Centro di Ematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania, ⁵Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁶Ematologia ed Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁷Clinica Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Padova, ⁸Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ⁹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano, Italy

L'analisi trascrittomiche tramite NGS (RNA-seq) ha comportato un significativo avanzamento nella caratterizzazione genetica della leucemia acuta linfoblastica (LAL). I bambini con nuova diagnosi di LAL arruolati in Italia nel protocollo AIEOP-BFM ALL2017 sono stati prospetticamente analizzati tramite RNA-seq con l'obiettivo primario di identificare geni di fusione. Dei 613 pazienti arruolati dal 01.12.21 al 31.03.24, l'analisi trascrittomiche è risultata valutabile in 599 casi (97.7%). Nel 49.6% (297/599) è stato identificato almeno un gene di fusione associato a LAL e validato tramite RT-PCR o FISH. Tra i geni di fusione, 116 (39% delle fusioni identificate e 19.4% sul totale) non sarebbero stati identificati allo screening convenzionale con multiplex RT-PCR eseguito in parallelo. Sette pazienti hanno mostrato fusioni coinvolgenti tirosin-chinasi associate al sottogruppo BCR::ABL1-like, classificati come ABL-class (1.2%) e pertanto arruolati al protocollo EsPhALL2017/COGAALL1631. Il gene *PAX5* è stato identificato quale partner di fusione in 23 pazienti (3.8%), mentre 23 pazienti hanno mostrato un riarrangiamento di *CRFL2* (3.8%), di cui 18 *P2RY8::CRLF2* e 5 *IGH::CRLF2*. Quindici pazienti sono risultati positivi per la fusione *IGH::DUX4* (2.7%) e 8 pazienti presentavano altri riarrangiamenti coinvolgenti *IGH* (1.3%) con diversi partner genici tra cui *CEBP* (n. 4), *MYC* (n.2), *BCL2* (n. 1), *EPOR* (n. 1). Tredici pazienti presentavano riarrangiamenti a carico di *ZNF384* (2.2%) ed 8 di *MEF2D* (1.3%). Sono stati inoltre identificati geni di fusione coinvolgenti *ETV6* (n.5, 0.8%), *RUNX1* (n.3, 0.5%) e *KMT2A* (n.3, 0.5%) con partner non canonici. Sette pazienti (1.2%) presentavano geni di fusione classificati come "others". L'applicazione di RNA-seq a tutti i pazienti all'esordio di malattia ha considerevolmente aumentato il tasso di identificazione dei geni di fusione tra i pazienti con LAL-B, permettendo una più accurata caratterizzazione biologica e prognostica della malattia e promuovendo l'identificazione di potenziali bersagli terapeutici.

P86

IL CONTENUTO DI CELLULE CD3+ NEI GRAFT È ASSOCIATO ALL'INCIDENZA DELLA GRAFT-VERSUS-HOST-DISEASE NEI BAMBINI SOTTOPOSTI A TRAPIANTI DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE ALLOGENICHE DA DONATORE APOIDENTICO CON CICLOFOSFAMIDE POST-TRAPIANTO.

F. Gottardi¹, D. Leardini¹, F. Barnabè¹, S. Alban¹, D. D'Amico¹, J. Bandini¹, F. Baccelli¹, F. Venturelli¹, T. Belotti¹, E. Muratore¹, A. Di Battista¹, A. Prete¹, R. Masetti¹

¹IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Introduzione: L'utilizzo della ciclofosfamide post-trapianto (PTCy) come profilassi della GvHD nel setting dei trapianti aploidentici è in aumento e presenta tassi accettabili di GvHD. Non sono ancora completamente noti i fattori associati a GvHD in tale setting, inclusa la relazione con la composizione del graft.

Metodi: Abbiamo analizzato prospetticamente il contenuto di cellule nucleate totali (TNC), CD3+, CD34+ nei graft di trapianti aploidentici pediatrici consecutivi per patologie ematologiche maligne presso l'IRCCS-AOU di Bologna. Abbiamo analizzato la relazione tra la composizione del graft e l'incidenza di GvHD acuta (aGvHD) di grado II-IV e III-IV, e di GvHD cronica (cGvHD).

Risultati: Sono stati inclusi 24 pazienti pediatrici con patologie ematologiche maligne sottoposti a trapianto aploidentico da cellule midollari con PTCy tra il 2018 e 2023. Dei 22 pazienti hanno mostrato attecchimento del graft, 11 hanno sviluppato aGvHD di grado II-IV (50.0%), 3 aGvHD di grado III-IV (13.6%) e 5 cGvHD (22.7%). L'analisi dei graft ha mostrato che i pazienti con aGvHD grado II-IV avevano un contenuto medio di CD3+ di 4.80×10^7 cellule/kg (95% CI, 3.76×10^7 - 5.83×10^7), quelli con aGvHD grado III-IV un contenuto medio di 6.71×10^7 cellule/kg (95% CI, 3.64×10^7 - 9.77×10^7), mentre quelli con cGvHD un contenuto medio di CD3+ di 5.64×10^7 cellule/kg (95% CI, 3.53×10^7 - 7.75×10^7). Il contenuto medio di CD3+ tra i gruppi con e senza GvHD è significativamente superiore in chi ha presentato aGvHD grado II-IV (4.80×10^7 vs 3.52×10^7 , $p=0.044$), grado III-IV (6.71×10^7 vs 3.77×10^7 , $p=0.001$) e cGvHD (5.64×10^7 vs 3.74×10^7 , $p=0.007$). Il contenuto medio di TNC è risultato significativamente superiore in chi ha presentato aGvHD grado II-IV (5.34×10^8 vs 3.85×10^8 , $p=0.045$).

Conclusioni: Il contenuto di CD3+ nei graft è associato all'incidenza di aGvHD grado II-IV, III-IV ed alla cGvHD nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto aploidentico con PTCy. Questi risultati suggeriscono che il monitoraggio del contenuto di CD3+ nei graft potrebbe aiutare a prevedere e gestire il rischio di GvHD.

P87

IL LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL) CON SEDE PRIMITIVA DELL'OSSO: CASE SERIES DEI CENTRI AIEOP

E. Carraro¹, V. Barat², E. Schiavello³, R. Mura⁴, L. Vinti⁵, A. Sala⁶, P. Muggeo⁷, S. Buffardi⁸, F. Trevisan⁹, T. Battaglia¹⁰, M. Pizzi¹¹, L. Mussolin¹², M. Pilon¹³

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ²AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Infantile Regina Margherita SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Torino, ³Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori SC Pediatrica Oncologica, Milano, ⁴Ospedale Pediatrico Microcitemico "Antonio Cao", Azienda Ospedaliera Brotzu SC Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione, Cagliari, ⁵IRCCS Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" Dipartimento Ematologia Oncologia e medicina trasfusionale, Roma, ⁶Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Clinica Pediatrica, Centro Maria Letizia Verga, Monza, ⁷AOU Policlinico Dipartimento di Pediatria, Bari, ⁸AORN Santobono - Pausilipon Dipartimento di Oncoematologia, Napoli, ⁹Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer" DAI di Oncoematologia Pediatrica, Firenze, ¹⁰UOC Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ¹¹Dipartimento di Patologia, Ospedaliera Universitaria di Padova, ¹²Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Padova; ¹³Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, ¹³UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Italy

In età pediatrica, circa il 3% dei linfomi primitivi dell'osso sono rappresentati dai LNH e, tra questi, il sottotipo più comune è il DLBCL, che si presenta più frequentemente come malattia localizzata a livello delle ossa lunghe (50% dei casi) e delle ossa della pelvi e delle vertebre (25% dei casi). La rivalutazione delle sedi di malattia, mediante PET-TC/RMN, TC-RMN-RX, rappresenta ancora una sfida nell'ambito del DLBCL dell'osso in quanto la valutazione è resa difficile dalla lenta risposta alla terapia o dalla presenza di rimaneggiamento osseo e/o dubbia persistenza di malattia. Obiettivo di questo studio retrospettivo è valutare il trattamento e la risposta alla chemioterapia in una coorte di pazienti con DLBCL primitivo dell'osso trattati presso i centri AIEOP. Dal 2005 al 2024 sono stati registrati 28 pazienti (20M/8F, età mediana 16 anni) con DLBCL primitivo dell'osso, che presentavano malattia nelle seguenti sedi: tibia (9), femore (11), omero (4), vertebre (4), creste iliache (4), mascella (2), e altro (2). 18/28 pazienti presentavano forme monostotiche e 9/28 anche sedi extra-ossee. Alla diagnosi: LDH mediano 219 UI/L, con prevalenza di stadio III (21/28). I pazienti sono stati trattati prevalentemente secondo il protocollo AIEOP-LNH97 nei seguenti gruppi di rischio: R2=6, R3=8, R4=14; a 21 è stato associato rituximab. 15/28 hanno intensificato il trattamento per insoddisfa-

cente risposta alla rivalutazione precoce di malattia. La remissione completa (RC) è stata documentata dopo 1-2 blocchi chemioterapici (3), dopo 4 blocchi (6), allo stop terapia (16). Per 3 pazienti è in corso la rivalutazione. Nessuno ha presentato ricaduta di malattia. In conclusione, i pazienti con DLBCL dell'osso presentano un'ottima risposta alla terapia. La RC è spesso confermata allo stop terapia e nei successivi follow-up. Casistiche più ampie permetteranno di definire l'esatta assegnazione del gruppo di rischio in modo da evitare sovradosaggi terapeutici con riduzione dei possibili effetti collaterali.

P88

IL TARGETING DELLA NICCHIA MIDOLLARE MEDIANTE IL BLOCCO DI ATTIVINA AUMENTA L'EFFICACIA DELLA CHEMIOTERAPIA IN MODELLI MURINI DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A CELLULE B (LLA-B)

A. Fallati¹, R. Starace¹, J. Romagnoli¹, A. Giussani¹, A. Cappelleri², A. Fausciana³, D. D'aliberti⁴, M. Bugatti⁵, C. Rizzari⁶, N. Panini⁷, G. Fazio¹, W. Vermi⁵, C. Recordati⁸, A. Biondi⁹, R. Piazza¹⁰, E. Dander¹, G. D'Amico¹

¹Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università di Milano, Lodi, ³Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università di Milano, Lodi; Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁴Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca, Monza, ⁵Dipartimento di Medicina Molecolare e Translazionale, Università di Brescia, ⁶Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁷Human Technopole, Milano, ⁸Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università di Milano, Lodi; Fondazione Filarete, Mouse and Animal Pathology Laboratory; Milano, ⁹Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca, Monza, ¹⁰Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca, Monza; Hematology Division and Bone Marrow Unit, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Nonostante i progressi nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta di tipo B (LLA-B) pediatrica, la prognosi per i pazienti recidivanti e refrattari rimane sfavorevole. Recenti studi suggeriscono che il fallimento terapeutico possa essere causato dalla creazione di un microambiente protettivo nella nicchia midollare. Recentemente, AttivinaA è stata identificata come fattore chiave nel microambiente leucemico, in grado di promuovere migrazione e invasività delle cellule leucemiche. Obiettivo di questo lavoro è colpire la nicchia leucemica attraverso l'inibizione di AttivinaA in modelli murini di LLA-B. Abbiamo creato un modello di leucemia umana in topi immunodeficienti mediante xenotrapianto di cellule Nalm-6, che sono

risultate in grado di indurre la produzione di AttivinaA in modo analogo a quanto osservato nei pazienti con LLA-B. In tale modello, la sola somministrazione di una trappola molecolare per AttivinaA ha prolungato significativamente la sopravvivenza dei topi, riducendo drasticamente l'infiltrato leucemico nel midollo. Il trattamento è risultato particolarmente efficace nella milza, dove la malattia è stata quasi completamente eradicata. In studi di combinazione, il bloccante di AttivinaA è stato in grado di aumentare la sensibilità della leucemia al chemioterapico di prima linea desametasone. Tale combinazione ha esteso la sopravvivenza dei topi trapiantati con la linea leucemica Nalm-6 da 23 giorni nel gruppo non trattato a 37 giorni ($p < 0.0001$). Questi risultati sono stati confermati in un modello PDX in cui sono state iniettate cellule primarie di pazienti con LLA-B. Nei PDX il trattamento combinato ha ridotto in modo sinergico l'infiltrato leucemico in meningi, milza e midollo. In particolare, la combinazione ha ridotto del 63% l'infiltrato leucemico nel midollo, rispetto al 23,4% (bloccante di AttivinaA) e al 21,9% (desametasone) dei due farmaci usati in singolo. Il targeting della nicchia midollare leucemica mediante sequestro di AttivinaA potrebbe essere una strategia promettente per migliorare la risposta dei pazienti con LLA-B refrattari alla chemioterapia tradizionale.

P89

IL TRAPIANTO DI MICROBIOTA FECALE NEL PAZIENTE PEDIATRICO SOTTOPOSTO A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE: STUDIO RETROSPETTIVO DI SICUREZZA, TOLLERABILITÀ ED EFFICACIA

P. Merli¹, E. Muratore², F. Venturelli², G. Marasco³, D. Leardini², F. Baccelli², T. Belotti², A. Marangoni³, M.E. Djusse³, T. Lazzarotto⁴, A. Prete², M. Faraci⁵, M.G. Cefalo¹, F. Quagliarella¹, G. Angelino⁶, P. Brigidi⁷, G. Barbara³, L. Putignani⁸, F. Locatelli¹, R. Masetti²

¹Dipartimento di oncematologia pediatrica e terapia genica e cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, ⁴UO Microbiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ⁵Dipartimento di Ematologia-Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶Unità di chirurgia ed endoscopia digestiva, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁷Unità di Microbiomica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, ⁸Unità di Microbiomica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Introduzione: Il trapianto di microbiota fecale (FMT) rappresenta una potenzialità terapeutica nel paziente sottoposto ad allo-TCSE, sia per la decolonizzazione da germi multiresistenti (MDR) che per il trattamento della

GvHD refrattaria allo steroide (SR-GvHD), ma esistono pochi dati in pediatria.

Metodi: Valutazione di sicurezza, tollerabilità ed efficacia in una coorte retrospettiva di pazienti sottoposti a FMT presso le unità trapianto di Bologna e OPBG dal 2018 al 2024.

Risultati: 20 pazienti inclusi con una età mediana di 4,5 anni (range 0,9-18,6), 16 e 4 provenienti da Roma e Bologna, rispettivamente. L'indicazione all'allo-TCSE è stata una malattia oncologica in 15 e non-oncologica in 5. Il donatore è risultato un fratello HLA identico in 4, un familiare aploidentico in 10, un MUD in 4 e sangue cordonale in 2 casi. 14 pazienti hanno ricevuto FMT per l'eradicazione di germi MDR, 3 per il trattamento della SR-GvHD intestinale e 3 per entrambe le indicazioni. Sono state eseguite un totale di 29 infusioni di FMT (mediana di 1/paziente, range 1-4), tramite tratto digestivo superiore. Non sono stati osservati eventi avversi severi a seguito della procedura, 3 pazienti hanno riportato eventi avversi di grado I-II (dolore addominale, nausea, SIRS). Riguardo l'eradicazione di batteri MDR, 12 hanno ricevuto FMT pre-TCSE, mentre 5 una mediana di 279 giorni post trapianto (range 62-389). Il tasso di decolonizzazione è risultato del 71 % e 42% a 1 e 6 settimane post FMT, rispettivamente. 6 pazienti hanno ricevuto FMT per il trattamento della SR-GvHD intestinale, dopo una mediana di 6 linee di trattamento (range 4-7). Il tasso di remissione completa dei sintomi a 28 giorni dal FMT è risultato del 67%.

Conclusioni: FMT è risultata una procedura sicura e ben tollerata nei bambini sottoposti ad allo-TCSE, con un incoraggiante tasso di decolonizzazione da MDR e remissione della SR-GvHD.

P90

IMMUNOTERAPIA ADOTTIVA CON LINFOCITI T VIRUS-SPECIFICI DEL DONATORE PER IL TRATTAMENTO DI INFEZIONI VIRALI REFRATTARIE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO APOLOIDENTICO T-ALFA/BETA E B-DEPLETO

F. Galaverna¹, C.D. De Luca¹, M. Marinelli², S. Biagini¹, G. Li Pira¹, E. Girolami¹, G. Leone¹, E. Boccieri¹, F. Quagliarella¹, M. Becilli¹, F. Del Bufalo¹, M. Massa¹, I. Pili¹, C. Rosignoli¹, R. Carta¹, B. Lucarelli¹, M. Algeri¹, P. Merli¹, D. Pagliara¹, F. Locatelli³

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica e Terapia Genica e Cellulare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona, ³Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica e Terapia Genica e Cellulare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

L'infusione di T-linfociti virus-specifici del donatore (Vs-DLI) per le infezioni da Citomegalovirus (CMV) e Adenovirus (ADV) refrattarie a terapia antivirale post-

trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore HLA-aploidentico T-alfa/beta e B-depleto (Haplo-HSCT) può offrire sia risposta adattativa precoce che immunità antivirale duratura, migliorando l'*outcome*. Trentadue pazienti, sottoposti a I (n=24) o II (n=8) Haplo-HSCT hanno ricevuto Vs-DLI in seguito a riattivazione di CMV (n=13) o ADV (n=19) refrattaria a terapia antivirale (n=27) o con malattia d'organo (n=5), ad una mediana di 76 giorni (6-213) dal trapianto. Le dosi mediane di cellule CD3+totali, CD3+IFN+, CD4+IFN+, CD8+IFN+ infuse sono state pari a $1.2 \times 10^5/\text{kg}$, $0.8 \times 10^5/\text{kg}$, $0.43 \times 10^5/\text{kg}$ e $0.2 \times 10^5/\text{kg}$, rispettivamente. Per incompleta clearance virale, in 9 casi (28%) è stata necessaria seconda infusione a 41 giorni (6-80) dalla precedente. Quattro pazienti hanno sviluppato graft versus host disease (GvHD) acuta grado II (n=2) e III (n=2) a una mediana di 15 giorni (5-45) dalla Vs-DLI; 6 pazienti (18%) hanno sviluppato microangiopatia dopo una mediana di 163 giorni (70-250) dall'Haplo-HSCT e 79 giorni (0-104) dalla Vs-DLI. Ventisei pazienti (81%) hanno risolto l'infezione virale dopo una mediana di 50 giorni (3-164) dalla Vs-DLI; 6 pazienti con incompleta clearance virale (CMV=1 e ADV=5) sono deceduti per complicanze trapianto-relate (NRM) a una mediana di 134 giorni (9-233) dalla Vs-DLI. L'overall survival al follow-up mediano di 1660 giorni (88-2229) è risultata del 60%, significativamente superiore in caso di risoluzione dell'infezione virale (70% vs 0%, $p < 0.001$). Quattro pazienti sono deceduti in seguito a recidiva di emopatia maligna; la NRM è risultata 28%, significativamente inferiore in caso di clearance virale (10%, $p < 0.001$). La sopravvivenza libera da GvHD cronica/recidiva nei pazienti negativizzati è stata del 63%. In conclusione, Vs-DLI rappresenta un trattamento efficace per la gestione delle infezioni sostenute da CMV e ADV post Haplo-HSCT.

P91

IMPATTO DELLO STATO INFIAMMATOARIO SULL'ESPOSIZIONE AL VORICONAZOLO IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A PROFILASSI ANTIMICOTICA DOPO TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

E. Muratore¹, M. Gatti², C. Campoli³, T. Belotti¹, M. Lanari⁴, P. Viale³, F. Pea², R. Masetti¹

¹Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ²Unità di Farmacologia Clinica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ³Unità di Malattie Infettive, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ⁴Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso Pediatrico, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Introduzione: La profilassi antifungina con voriconazolo rappresenta l'agente di prima linea nella prevenzione delle infezioni fungine nel paziente pediatrico sottopo-

sto a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Numerosi fattori possono influenzare la sua farmacocinetica, tra cui lo stato infiammatorio, alterandone la tossicità e l'efficacia, ma nessun dato è stato mai prodotto in questo setting.

Metodi: Sono stati inclusi pazienti pediatrici sottoposti a TCSE allogenico e sottoposti a monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) per il voriconazolo come profilassi antimicotica primaria tra gennaio 2021 e dicembre 2023. Il rapporto concentrazione/dose (C/D) è stato utilizzato come marker surrogato della clearance totale del voriconazolo. È stata eseguita un'analisi della curva ROC utilizzando i valori di PCR, PCT o IL-6 come variabile di test e il rapporto C/D di voriconazolo $>0,188$ o $0,375$, come variabile di stato, corrispondente al valore tossico in accordo con la letteratura. Sono stati calcolati l'area sotto la curva (AUC) e l'intervallo di confidenza (CI) al 95%.

Risultati: Complessivamente, sono stati inclusi 39 pazienti, con una età mediana di 10 anni (IQR 5-15 anni). La Cmin mediana (IQR) del voriconazolo è risultata di $1,7$ ($0,7-3,0$) mg/L. Un valore di PCR $>8,49$ mg/dL è stato significativamente correlato alla sovraesposizione a voriconazolo (AUC=0,72; 95% CI 0,68-0,76; $p<0,0001$). Similmente, valori di voriconazolo maggiori della soglia per la tossicità sono stati associati al riscontro di PCT $>2,6$ ng/mL e IL-6 $>27,9$ pg/mL (PCT AUC=0,71; 95%CI 0,63-0,77; $p<0,0001$ e IL-6 AUC=0,80; 95%CI 0,71-0,88; $p<0,0001$). Risultati consistenti sono stati riscontrati nei pazienti di età <12 e ≥ 12 anni.

Conclusioni: Una singola soglia specifica di biomarcatori infiammatori può essere collegata a un rischio significativamente più elevato di esposizione al voriconazolo nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE, indipendentemente dall'età.

P92

IMPATTO PROGNOSTICO DEL MONITORAGGIO DELLA MALATTIA MINIMA RESIDUA MOLECOLARE DURANTE IL TRATTAMENTO: STUDIO RETROSPETTIVO DEL PROTOCOLLO AIEOP LAM2013/01.

M. Pigazzi¹, M. Benetton², P. Merli³, R. Cuccurullo⁴, K. Polato², P. Scarparo², M. Tumino⁵, S. Cesaro⁶, R. Mura⁷, C. Micalizzi⁸, C. Tregnago², C. Rizzari⁹, M. Zecca¹⁰, B. Buldini¹, F. Locatelli³

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università, Ospedale degli Studi di Padova,

²Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, ³Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, ⁴Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Santobono Pausilipon, Napoli, ⁵Azienda Ospedaliera di Padova, ⁶Onco-ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, ⁷Onco-ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitico "Antonio

Cao", Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, ⁸IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁹Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza, ¹⁰Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

La malattia residua minima (MRM) rappresenta un parametro chiave per valutare la risposta al trattamento, predire eventi avversi e guidare il trattamento nella leucemia acuta pediatrica. Nella leucemia acuta mieloide (LAM) la citometria a flusso è riconosciuta lo standard-of-care per il monitoraggio della MRM, mentre il ruolo della MRM molecolare (MRMM), che valuta la presenza dei trascritti prodotti dai geni di fusione o mutati, è ancora dibattuto. Abbiamo sviluppato saggi di PCR quantitativa per 23 riarrangiamenti individuati nei 248/371 pazienti con marker (67%) arruolati nel protocollo AIEOP-LAM2013/01. Sono stati analizzati >800 campioni di sangue midollare durante il trattamento e i risultati mostrano che i pazienti con MRMM $>1 \times 10^{-3}$ dopo la terapia di induzione (66/202, 33%) hanno una minor sopravvivenza (OS: 77% vs 89%; EFS: 61% vs 78%, $p=0,016$). Più alti livelli di MRMM dopo il III e IV ciclo si confermano predire una peggior prognosi (III ciclo EFS: 39% vs 80% $p<0,0001$; IV ciclo EFS: 49% vs 85%, $p=0,0003$). La MRMM si dimostra altamente predittiva nelle classi del rischio intermedio ($n=38$ IR) e alto ($n=101$ HR) (EFS IR: 46% vs 81%, $p=0,009$; EFS HR: 47% vs 80%, $p=0,0001$), e dopo la terapia di induzione si conferma predire una minor sopravvivenza nelle LAM con $t(8;21)RUNX1::RUNX1T1$ (EFS: 47% vs 88%, $p=0,004$). Per tutti gli altri riarrangiamenti genetici la numerosità non consente di raggiungere significatività statistica, ma emerge un trend che suggerisce la MRMM come fattore prognostico negativo a eccezione della $inv(16)CBFB::MYH11$. Inoltre, il monitoraggio frequente consente di riconoscere che incrementi di MRMM di 2 logs precedono sempre una recidiva di malattia. In conclusione, la MRMM emerge come fattore prognostico significativo ad ogni ciclo di terapia e durante il follow-up. Infine, il confronto con i dati ottenuti in citometria a flusso e ulteriori studi collaborativi potranno confermare il ruolo della MRMM nelle LAM pediatriche.

P93

INCIDENZA DI CGVHD POST TRAPIANTO APLOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE T DEPLETO *in vivo* CON CICLOFOSFAMIDE: RISULTATO DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

F. Saglio¹, V. Apolito¹, V. Ceolin¹, M. Spadea², A. Tomatis¹, P. Quarello², I. Ferrero², D. Rustichelli², S. Castiglia², M. Barone², R. Albani³, F. Fagioli²

¹Oncoematologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ²Oncoematologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino Università degli Studi di Torino, ³Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

L'allograft di cellule staminali ematopoietiche da donatore aploidentico con T deplezione *in vivo* mediante somministrazione di Ciclofosfamide (Haplo-PTCy) è stato talvolta associato a maggior rischio di sviluppo di GVHD cronica (cGVHD). Obiettivo di questo studio è stato confrontare l'incidenza di cGVHD in una popolazione sottoposta a trapianto Haplo-PTCy rispetto all'incidenza della stessa complicanza in una popolazione analoga sottoposta ad alloTCSE da donatore non correlato (Allo-MUD). Lo studio, retrospettivo e monocentrico, ha incluso tutti i pazienti sottoposti ad alloTCSE MUD e Haplo-PTCy per Leucemia Acuta Mieloide (LMA) e Linfoblastica (LLA) presso il nostro Centro negli anni 2011-2018. È stata eseguita un'analisi univariata relativa alla tipologia di trapianto, seguita da un'analisi multivariata in cui sono stati anche inclusi età e sesso del paziente, patologia, disease risk index, total conditioning intensity, TBI, fonte di cellule staminali, compatibilità HLA, età e sesso del donatore, presenza di incompatibilità ABO e sierologia CMV. Sono stati complessivamente arruolati 98 pazienti (48 femmine e 50 maschi) con un'età mediana al TCSE di anni 7 (IQR 8.9) affetti da LLA (67 pazienti) e da LMA (31 pazienti). La durata mediana del follow up è stata di 2,9 anni (IQR 2.7). L'incidenza cumulativa di cGVHD nell'intera popolazione è risultata del 11% (95%CI 6-19%). I pazienti sottoposti a TCSE da donatore MUD hanno presentato cGVHD nel 14% dei casi (95%CI 8-25) mentre i pazienti da donatore aploidentico nello 0% ($p=0.06$). In analisi multivariata il sesso del donatore è risultato statisticamente associato con lo sviluppo di GVHD: RR donatore maschio 0.13 (95%CI 0.02-0.77) $p=0.02$. Tutte le altre variabili non sono risultate statisticamente associate con lo sviluppo di questa complicanza. Il presente studio suggerisce che l'impiego del trapianto da donatore aploidentico basato sulla T deplezione con PTCy non risulta correlato da un rischio incrementato di GVHD cronica.

P94

INCIDENZA DI SINDROME DA ATTECCIMENTO E GVHD ACUTA IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO APOIDENTICO CON CICLOFOSFAMIDE POST TRAPIANTO PER LEUCEMIA ACUTA: UN'ESPERIENZA MULTICENTRICA

F. Pierri¹, F. Saglio², F. Baudi¹, F. Bagnasco³, S. Giardino¹, S. Pestarino¹, F. Gottardi⁴, D. Leardini⁴, F. Fagioli², R. Masetti⁴, M. Faraci¹

¹Unità di Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Oncoematologica Pediatrica Ospedale Regina Margherita AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ³Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Oncoematologia pediatrica IRCCS Azienda Ospedaliera Università di Bologna, Italy

In letteratura ci sono pochi dati riguardo l'influenza del timing di inizio della terapia con inibitori della calcineu-

rina (CNI) sull'incidenza di sindrome da attecchimento (SA) e GVHD acuta (aGVHD) nei pazienti sottoposti a trapianto aploidentico con ciclofosfamide post. L'obiettivo di questo studio retrospettivo multicentrico è stato quello di analizzare l'incidenza di tali complicanze in pazienti affetti da leucemia acuta sottoposti a questo tipo di procedura. Abbiamo studiato 101 trapianti eseguiti dal 2012 al 2023 in 3 Centri trapianto pediatrici italiani in 85 pazienti, 98 risultati valutabili per SA e 89 per aGVHD. I regimi di condizionamento erano mieloablativi (MAC) in 49 trapianti e non mieloablativi (NMAC) in 55. La fonte di cellule staminali emopoietiche era il midollo osseo in 85 casi e il sangue periferico in 16, con una mediana di cellule mononucleate infuse di $6.32 \times 10^8/\text{kg}$ e di $\text{CD34}+\text{di}$ $7 \times 10^6/\text{kg}$. La profilassi della GVHD si basava sull'utilizzo CNI e micofenolato mofetile in aggiunta alla ciclofosfamide post trapianto somministrata al giorno +3 e +5. In 21 casi la terapia con CNI è stata intrapresa prima della somministrazione della ciclofosfamide post trapianto, in 78 casi a seguire la ciclofosfamide. In 21/98 (21.4%) trapianti valutabili si è osservata SA, la cui incidenza era associata all'utilizzo di cellule staminali da sangue periferico ($p=0.005$) ed a una maggiore conta di cellule mononucleate infuse ($p=0.002$). In 38/89 (42.7%) trapianti valutabili si è osservata aGVHD, associata all'utilizzo di MAC ($p<0.001$) e all'inizio precoce della terapia con CNI ($p=0.001$). All'ultimo follow-up, 21/85 pazienti (24.7%) sono deceduti, 7 (33.3%) per TRM e 14 per recidiva di malattia (66.7%). Il trapianto aploidentico con ciclofosfamide post si associa a una incidenza di SA del 21.4%, correlata all'uso di cellule staminali periferiche e alla conta di cellule mononucleate infuse, mentre il timing di inizio dei CNI influenza lo sviluppo di aGVHD.

P95

INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO DI MICROANGIOPATIA TROMBOTICA POST-TRAPIANTO IN PAZIENTI CON GVHD STEROIDO-RESISTENTE TRATTATI CON RUXOLITINIB

M. Sambuco¹, S. Bonanomi², M. Verna², A. Balduzzi³, G.A. Ottaviano²

¹Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo; IRCCS Istituto scientifico San Raffaele, Milano, ²Dipartimento di Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Università Milano Bicocca; Dipartimento di Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Background: La microangiopatia trombotica associata al trapianto (TA-TMA) è una complicanza del trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) con elevata mortalità. Ruxolitinib, un trattamento approvato per la malattia del trapianto contro l'ospite steroide-resistente (SR-GVHD), attraverso l'inibizione della via JAK-STAT, può portare ad un danno endoteliale e alla formazione di coaguli nel microcircolo.

Metodi: Studio retrospettivo monocentrico (Centro Trapianto Midollo Osseo Pediatrico, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza). Sono stati inclusi pazienti trapiantati dal 2017 al 2023 con SR-GVHD (acuta e/o cronica) trattati con Ruxolitinib. I criteri per la diagnosi di TA-TMA sono i criteri di Jodele modificati.

Risultati: Nella nostra coorte 14/36 pazienti hanno sviluppato GVHD acuta severa (grado III-IV) e 17/36 GVHD cronica moderata/severa. Tra i 36 pazienti con SR-GVHD, abbiamo osservato un'incidenza di TA-TMA del 42% (14/36). Di questi, 9 pazienti hanno sviluppato TA-TMA post Ruxolitinib (Ruxo-TMA, incidenza 26%), ad una mediana di 58 giorni dall'inizio della terapia (range 27-229). In univariata, nessuna differenza è stata osservata tra il gruppo Ruxo-TMA e i rimanenti pazienti per donatore MMD, TBI, origine staminali, severità GvHD acuta e cronica. Analogamente, l'analisi dei fattori di rischio per TA-TMA nell'intera coorte non ha identificato un rischio più elevato per donatore MMD, TBI, origine staminali, severità GvHD acuta e cronica. La transplant-related-mortality (TRM) è stata del 13% (4/36), di cui 2 pazienti deceduti per TA-TMA post introduzione di Ruxolitinib.

Conclusioni: Il rischio di TA-TMA si conferma elevato in pazienti con SR-GVHD. L'utilizzo di Ruxolitinib non appare aumentare l'incidenza di tale complicanza. Considerato l'uso crescente di nuovi farmaci per SR-GVHD, sono necessari ulteriori studi per confermare e comprendere meglio questi risultati.

P96

INIBIRE L'ATTIVITÀ DEI FATTORI DI TRASCRIZIONE NFATC1/C2 COME NUOVA STRATEGIA TERAPEUTICA PER SUPERARE LA RESISTENZA AI GLUCOCORTICOIDI NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON LLA-T

G. Veltri¹, E. Mariotto¹, M. Canton¹, A. Peloso¹, A. Cani¹, S. Bresolin¹, S. Di Micco², V. Serafin³

¹Istituto Pediatrico Città della Speranza e Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, ²Istituto di Ricerca Biomedica di Salerno (EBRIS), Salerno, ³Istituto Pediatrico Città della Speranza, Padova e Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy

Nel trattamento dei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta a cellule T (LLA-T) la resistenza ai glucocorticoidi (GC) rappresenta un predittore di esito sfavorevole. Inoltre, per i pazienti che presentano resistenza ai GC non sono ad oggi disponibili nuove opzioni terapeutiche rispetto alla chemioterapia standard. Recentemente, abbiamo dimostrato che i fattori di trascrizione NFATc1 e NFATc2 possono rappresentare nuovi bersagli terapeutici per superare la resistenza ai GC nei pazienti con LLA-T. La Ciclosporina A e l'inibitore FK506 sono gli unici inibitori dell'attività dei fattori di trascrizione NFAT approvati dalla Food and Drug

Administration (FDA), il cui utilizzo nell'ambito pediatrico è tuttavia limitato a causa dei loro effetti collaterali. Pertanto, abbiamo sfruttato diversi approcci per proporre nuove strategie capaci di inibire i fattori NFAT nei pazienti pediatrici con LLA-T GC resistenti. Innanzitutto, sulla base di una strategia di riposizionamento, applicando una predizione *in-silico* su dati trascrittomici derivanti dalle cellule silenziate per l'espressione di NFATc1/NFATc2, abbiamo ottenuto una libreria di 45 composti approvati dalla FDA capaci di mimare il silenziamento genico di NFATc1/NFATc2. Mediante un approccio di screening farmacologico *high-throughput* abbiamo valutato su 3 linee cellulari LLA-T GC resistenti la sinergia dei 45 composti selezionati con il dexamethasone. Questo approccio ci ha permesso di identificare 8 composti che agiscono in sinergia con i GC. Inoltre, mediante un approccio strutturale abbiamo progettato 13 inibitori ad alta affinità di legame del sito della calcineurina-NFAT. Allo stesso modo, mediante *screening* virtuale abbiamo identificato 151 composti, che sono stati ulteriormente selezionati in condizioni *cell-free* per la loro capacità di legare e inibire l'attività della calcineurina nelle cellule LLA-T. Nel complesso, questi risultati ci hanno permesso di identificare composti già approvati dalla FDA e/o nuovi composti capaci di sensibilizzare le cellule di LLA-T ai GC mimando il silenziamento genico di NFATc1/NFATc2 o inibendone direttamente la loro attività.

P97

INOTUZUMAB OZOGAMICIN (INO) NEL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA B RECIDIVATA DOPO TRAPIANTO O CAR-T: REPORT PRELIMINARE SU SICUREZZA ED EFFICACIA

A. Torelli¹, P. Merli¹, F. Del Bufalo¹, M. Becilli¹, E. Boccieri¹, F. Quagliarella¹, D. Pagliara¹, B. Lucarelli¹, F. Galaverna¹, R. Carta¹, C. Rosignoli¹, I. Pili¹, M. Massa¹, C.D. De Luca¹, F. Manilia¹, M. Algeri¹, F. Locatelli²

¹Department of Pediatric Haematology/Oncology and Cell and Gene Therapy, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Department of Pediatric Haematology/Oncology and Cell and Gene Therapy, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy, Catholic University of the Sacred Heart, Roma, Italy

Inotuzumab ozogamicin (InO) ha un'efficacia significativa nella leucemia linfoblastica B (LLA-B) recidivata/refrattaria ma dati riguardanti il suo utilizzo dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) o terapia con CAR-T sono ancora poco conosciuti. Tra il 2018 e il 2024 abbiamo trattato otto pazienti affetti da LLA-B con InO per evidenza di recidiva di malattia (62,5 %) o malattia minima residua (MRD) positiva (37,5%) a seguito di TCSE (75%) o CAR-T (25%). Il tempo mediano da TCSE o CAR-T alla prima dose di InO era di 7 mesi (range=2-20). Sei pazienti hanno ricevuto InO secondo cicli convenzionali di 3 dosi set-

timanali (dosaggio 0.8 mg/m² al giorno 1, e 0.5 al giorno 8 e 15) mentre due pazienti hanno ricevuto singole somministrazioni mensili alla dose di 0.5-0.6 mg/m². Due pazienti, completati due cicli settimanali, hanno ricevuto dosi mensili di mantenimento (4 dosi totali). Il numero mediano di cicli settimanali somministrati era 2. Il tempo mediano alla migliore risposta era 49 giorni (range=28-77). Sette pazienti (87,5%) hanno ottenuto la remissione completa (CR) con malattia residua minima negativa in 6/7 casi. Con follow-up mediano di 8 mesi (range=2-69), i sette pazienti si mantengono in CR. Tre di questi pazienti hanno interrotto InO e sono in CR ad oltre 6 mesi dall'ultima somministrazione. Una paziente, refrattaria al trattamento, è deceduta all'età di 21 anni per progressione di malattia. Il trattamento è stato complessivamente ben tollerato. Le tossicità più comunemente riscontrate nel corso del trattamento sono state la trombocitopenia (grado mediano 3 sec. CTCAEv5) e la neutropenia (grado mediano 4 sec. CTCAEv5), mentre non sono stati registrati casi di malattia veno-occlusiva epatica. L'utilizzo di InO per il trattamento della recidiva o della positività MRD dopo HSCT/CAR-T nella LLA-B è associato ad un'alta percentuale di risposta completa, anche duratura, e ad un profilo di sicurezza favorevole.

P98

IPER-ESPRESSIONE DEL CXCR7 NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) B-LINEAGE DEL BAMBINO: NUOVO MARKER PROGNOSTICO DI MALATTIA E/O NUOVO TARGET TERAPEUTICO?

M. Arrabito¹, E. Cannata¹, M. La Rosa², P. Samperi³, A. Di Cataldo³, G. Russo³, L. Lo Nigro²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, ²Laboratorio di Citogenetica-Citofluorimetria-Biologia Molecolare del Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico, San Marco, Catania, ³Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico, San Marco, Catania, Italy

Introduzione: È dimostrato che il microambiente midollare fornisce condizioni favorevoli per la sopravvivenza delle cellule leucemiche, come la presenza di un regime immunosoppressivo con conseguente incapacità del sistema immunitario di contrastare le cellule tumorali. Tra le chemochine favorevoli il richiamo di cellule immunosoppressive c'è il CXCL12 che legandosi ai recettori CXCR4 e CXCR7 regola il burden leucemico oltre che la migrazione tumorale. Non è mai stata eseguita un'analisi di correlazione tra i due recettori e la LLA B-lineage.

Obiettivo: Caratterizzare il compartimento midollare non blastico del paziente leucemico e valutare l'espressione di CXCR4 e CXCR7 in tutte le cellule midollari all'esordio e/o recidiva.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati campioni di sangue midollare di 45 pazienti affetti da LLA B-lineage. Di questi: 28 sono in remissione continua completa e 17 hanno presentato una recidiva, di cui 5 anche extramidollare. Mediante citofluorimetria sono stati studiati i sottogruppi linfocitari e l'espressione di CXCR4 e CXCR7 sui blasti e sul compartimento non leucemico (linfociti B e T). Analisi statistiche sono state effettuate mediante Mann-Whitney U Test.

Risultati: L'analisi citofluorimetrica ha dimostrato una percentuale di cellule con attività citotossica (Linfociti-T-CD8+ e Natural Killer) al di sotto dei range per età nel 67% dei pazienti. È stata evidenziata un'elevata espressione del CXCR7 sui blasti rispetto ai linfociti B e T prevalentemente nei pazienti affetti da recidiva (%media: 76 vs 58 vs 58, p-value 0,007), soprattutto nelle recidive extramidollari (%media: 85 vs 60 vs 57, p-value 0,006). Il CXCR4 si è mostrato elevato ma non in maniera statisticamente significativa.

Conclusioni: I nostri dati preliminari dimostrano una riduzione dell'attività citotossica nel microambiente midollare della LLA B-lineage. L'iper-espressione di CXCR7 correla con un elevato rischio di recidiva e, data l'elevata specificità sui blasti, potrebbe rappresentare un nuovo target (immuno)terapeutico nelle LLA B-lineage, soprattutto nelle forme extramidollari.

P99

IPERPLASIE FOLLICOLARI BCL2-POSITIVE IN TONSILLITI DELL'ETÀ PEDIATRICA: UN POTENZIALE PITFALL DIAGNOSTICO

M. Pizzi¹, L. Bonaldi², A. Carraro¹, L. Cortese¹, E. Carraro³, L. Santoro¹, F. Scarmozzino¹, L. Mussolin³, S. Nalio², C. Cutrone⁴, A. Biffi³, A.P. Dei Tos¹, M. Pillon³

¹UOC Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina – DIMED, Università degli Studi di Padova, ²UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, IRCCS Istituto Oncologico Veneto, Padova, ³UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ⁴UOC Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Italy

Background: Le iperplasie linfoidi reattive dell'età pediatrica possono mimare linfomi a cellule B, quali il linfoma follicolare di tipo pediatrico (PTFL). Il presente studio documenta una serie di iperplasie follicolari Bcl2-positive in tonsilliti pediatriche, che espandono lo spettro dei possibili mimici di PTFL e di linfomi follicolari (FL) convenzionali.

Materiali e Metodi: Questo studio ha considerato una casistica retrospettiva di 165 tonsilliti dell'età pediatrica per le quali fosse disponibile una caratterizzazione immunoistochimica. Da tale casistica, sono stati ricavati 5/165 (3%) campioni comprendenti centri germinativi (CG) aberrantemente positivi per Bcl2. Tali casi sono stati sottoposti a rivalutazione istologica considerando: architettura tonsillare, percentuale di CG Bcl2-positivi, caratteristiche citologiche e indice proliferativo dei CG

Bcl2-positivi. In ciascun caso sono state condotte analisi di clonalità e analisi FISH per *BCL2*.

Risultati: La casistica comprendeva 4 pazienti di sesso maschile e 1 di sesso femminile (età mediana: 5 anni; range: 3-6 anni), senza comorbidità autoimmuni/disimmuni o storia di neoplasie ematologiche. In tutti i casi, l'architettura tonsillare era regolare con CG polarizzati e zone inter-follicolari conservate. I CG Bcl2-positivi costituivano <5% dei CG totali, avevano mantelli focalmente attenuati e citologia ricca in centroblasti. L'analisi immunohistochemica ha documentato regolare espressione di CD10 e Bcl6, con debole positività per Bcl2 e negatività per MUM1. L'indice proliferativo era pari o lievemente inferiore a quello dei CG adiacenti. Le analisi molecolari hanno documentato riarrangiamento policlonale delle *IG* senza riarrangiamenti FISH di *BCL2*. Dopo un follow-up mediano di 6 anni, tutti i pazienti sono in buona salute.

Conclusioni: Circa il 3% delle tonsilliti pediatriche presenta isolati CG Bcl2-positivi, di verosimile natura reattiva. La focalità del reperto, la preservazione dell'architettura tonsillare e l'assenza di monoclonalità delle *IG* supportano la diagnosi differenziale con i PTFL e i FL convenzionali.

P100

L'UTILIZZO DEL NEXT GENERATION SEQUENCING POTENZIA LA DIAGNOSI DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA PEDIATRICA

M. Benetton¹, C. Tregnago¹, K. Polato¹, D. Calvetti¹, V. Zampieri¹, B. Michielotto¹, S. Francescato², S. Bresolin³, B. Buldini⁴, A. Biffi⁴, C. Micalizzi⁵, G. Menna⁶, C. Rizzari⁷, F. Locatelli⁸, M. Pigazzi⁴

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, ²Unità di Oncoematologia Pediatrica, Università-Ospedale degli Studi di Padova, ³Fondazione Istituto Ricerca Pediatrica (IRP), Padova, ⁴Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università-Ospedale degli Studi di Padova, ⁵IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Santobono Pausilipon, Napoli, ⁷Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza, ⁸Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

L'implementazione del sequenziamento di nuova generazione (NGS) per eseguire diagnosi accurate nella leucemia acuta mieloide (LAM) rappresenta una sfida importante per identificare nuovi marcatori, implementare la stratificazione dei pazienti in classi di rischio e monitorare la malattia residua minima. Al fine di valutare la presenza di trascritti di fusione nei pazienti ai quali non era stato attribuito alcun marker alla diagnosi di LAM nel contesto del protocollo AIEOP-LAM2013/01, abbiamo analizzato retrospettivamente 84 LAM mediante il pannello NGS FusionPlex HemeV2 identificando 29 casi (35%) con nuove fusio-

ni, di cui 11 coinvolgono il gene *KMT2A*, 4 *NUP98*, e 14 geni non ricorrenti. Inoltre, per 68 LAM abbiamo valutato 75 geni presenti nel pannello NGS VariantPlex Myeloid identificando varianti patogeniche o di significato incerto in 27 geni in 57 LAM (84%). In particolare, 18/68 LAM (27%) avevano *NRAS* mutato, 9/68 (13%) *WT1* mutato, 9/68 (13%) *PTPN11* mutato, 5/68 *IDH1* (7%) mutato (tutte in concomitanza con *NPM1* mutato, n=21), 13/68 *KIT* (19%) (tutte *core-binding factors* riarrangiate, n=24), e 4/68 (6%) *CEBPA* mutato. Le rimanenti varianti sono state riscontrate in 1 o 2 casi. Focalizzandoci sulle mutazioni ricorrenti nelle LAM t(8;21)*RUNX1::RUNX1T1* (n=21), abbiamo osservato che 6/6 casi recidivati avevano mutazioni nel gene *KIT* (100%), rispetto al 33% dei non recidivati. Le LAM con mutazioni di *NPM1* (n=21) invece, mostrano una ricorrenza di varianti di *NRAS* (8/21, 38%), *WT1* (7/21, 33%), *PTPN11* (6/21, 29%), e *IDH1* (5/21, 24%). Tra le 6 LAM *NPM1* recidivate riscontriamo 5 casi con *NRAS* mutato (83% vs 20% nelle non recidivate) e 3 con *IDH1* mutato (50% vs 13% non recidivate). Studi futuri mireranno a valutare l'eventuale impatto prognostico di queste mutazioni alla diagnosi e indagini sul confronto delle varianti in coppie di LAM esordio-recidiva consentiranno di tracciare l'evoluzione clonale della malattia per identificare nuovi target terapeutici.

P101

LA NEOGENESI T E B-CELLULARE DOPO TRAPIANTO APLOIDENTICO TCRαβ+ E CD19+ DEPLETO INIZIA PRECOCEMENTE ED È FAVORITA DALL'INFUSIONE DI CELLULE T DEL DONATORE GENETICAMENTE MODIFICATE CON IL GENE DELLA CASPASI 9 INDUCIBILE

M. Catanoso¹, M. Algeri², E. Velardi¹, E. Clave³, A. Toubert³, F. Del Bufalo¹, P. Merli¹, D. Pagliara¹, B. Lucarelli¹, M. Rosichini⁴, F. Galaverna¹, V. Bertaina¹, G. Li Pira¹, E. Boccieri¹, R. Carta¹, M. Becilli¹, F. Quagliarella¹, F. Locatelli⁵

¹Dipartimento di Oncoematologia, Trapianto Emopoietico e Terapie Cellulari, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy, ²Dipartimento di Oncoematologia, Trapianto Emopoietico e Terapie Cellulari, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; ³Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia, Catanzaro, Italy, ⁴Université Paris Cité, INSERM UMR_S1160, Institut de Recherche Saint Louis, Paris, France; ⁵Laboratoire d'Immunologie et d'Histocompatibilité, Hôpital Saint-Louis, Paris, France, ⁶Dipartimento di Medicina Molecolare, Università La Sapienza, Roma, Italy, ⁷Dipartimento di Oncoematologia, Trapianto Emopoietico e Terapie Cellulari, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; ⁸Dipartimento di Scienze della vita e sanità pubblica, Università Cattolica, Roma, Italy

L'infusione post-trapianto di cellule T del donatore trasdotte con il gene suicida della caspasi 9 inducibile (Rivo-cel) rappresenta una strategia per accelerare il

recupero dell'immunità adattativa dopo trapianto aploidentico TCR $\alpha\beta$ + e CD19+ depleto ($\alpha\beta$ haplo-HSCT). In questo studio, abbiamo valutato l'impatto sulla ricostituzione immunitaria endogena dell'infusione di Rivo-cel in pazienti pediatrici e giovani adulti affetti da leucemia acuta sottoposti a $\alpha\beta$ haplo-HSCT (Rivo-cel n=65), confrontandoli con una coorte sovrapponibile di pazienti che hanno ricevuto solo $\alpha\beta$ haplo-HSCT (n=61), con follow-up post-trapianto >90 giorni. Oltre ai marcatori immunofenotipici comunemente utilizzati, abbiamo quantificato i T-cell Receptor Excision Circles (TREC) ed i Kappa-deleting Recombination Excision Circles (KREC) che riflettono, rispettivamente, il processo di neogenesi di cellule T e B. Non abbiamo osservato differenze significative tra le due coorti in termini di OS, DFS, incidenza di GVHD, con l'eccezione di una ridotta incidenza di infezione da adenovirus nei pazienti che hanno ricevuto Rivo-cel (11% vs 26%, p=0,025). Il recupero della funzionalità timica iniziava al terzo mese post-HSCT e risultava accelerato dall'infusione di Rivo-cel a 1,3 e 6 mesi rispetto ai pazienti $\alpha\beta$ haplo-HSCT (*signal-joint* TRECs p=0,001; 0,001; 0,0007 e *beta* TRECs p=0,0004; 0,02; 0,002). Analogamente, abbiamo osservato una più precoce neogenesi B nei pazienti Rivo-cel rispetto alla coorte $\alpha\beta$ haplo-HSCT, evidente già a partire dal primo mese post-trapianto (*signal joint*, *sj* p=0,0007; *coding-joint*, *cj*KREC p<0,0001) e con un vantaggio a 3 e 6 mesi (*sj*KREC p=0,0003 e 0,01; *cj*KREC p<0,0001 e 0,004). Questi risultati correlavano con l'analisi citofluorimetrica delle cellule naïve. Abbiamo inoltre osservato un più rapido recupero delle cellule CD3+CD4+ endogene nei pazienti Rivo-cel rispetto agli $\alpha\beta$ haplo-HSCT a 3 (valore mediano, v.m. 62 vs 13/mcl; p<0,0001), 6 (v.m. 196 vs 113/mcl; p=0,009), 12 (v.m. 675 vs 204/mcl, p<0,0001) e 18 mesi (v.m. 951 vs 501/mcl; p=0,04). In conclusione, la protezione immunitaria conferita da Rivo-cel avviene anche attraverso l'accelerazione del recupero dell'attività timica e del compartimento naïve.

P102

LA SEQUENZA Δ CD19 COME NUOVO INTERRUPTORE DI SICUREZZA NEL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

S. Manni¹, L. Iaffaldano¹, A. Mastronuzzi¹, F. Del Bufalo¹, P. Merli¹, M. Algeri¹, D. Pagliara¹, B. De Angelis¹, C. Quintarelli¹, F. Locatelli¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, Unità di Terapia Genica e Cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

La Graft-Versus-Host Disease (GVHD) rappresenta la principale complicanza del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-HSCT), dovuta alla presenza di cellule T alloreattive del donatore. Nonostante i progressi nello sviluppo di approcci volti a controllare l'insorgenza della GVHD, persiste la necessità di aumentare la sicurezza e l'efficacia dell'ap-

proccio trapiantologico. In questo studio, abbiamo sviluppato una nuova strategia di gene suicida basata sulla forma tronca dell'antigene CD19 umano (Δ CD19) per trasdurre linfociti T. Cellule T trasdotte geneticamente con l'antigene CD19 possono infatti essere bersagliate da un anticorpo bite diretto contro il CD3 e CD19. Lo studio *in vitro* ha dimostrato che le cellule T Δ CD19+ erano significativamente ridotte in coltura già dopo 24 ore dall'esposizione al farmaco (47% rispetto al 100% nella condizione non trattata, p=0.02), risultando meno del 5% a 48 ore di coltura. Inoltre, la capacità del bite CD3/CD19 di controllare la GVHD è stata dimostrata in un modello murino in cui abbiamo indotto la GVHD. In particolare, topi NSG sono stati infusi con cellule T Δ CD19+ e, una volta comparsi i sintomi della GVHD, sono stati sottoposti a due cicli di somministrazione del farmaco. Gli animali trattati con il bite hanno mostrato una riduzione significativa delle cellule T Δ CD19+ circolanti e un miglioramento dei segni della GVHD, come la diminuzione del peso (p=0.015), del pelo, l'assenza di sviluppo anomalo del bulbo oculare e un aumento della sopravvivenza libera da eventi (p=0.01) rispetto ai topi non trattati. Inoltre, l'interruzione del trattamento con Blinatumomab è stata associata alla riesplorazione delle cellule T Δ CD19+ senza la ricomparsa di segni di GVHD. Pertanto, la terapia genica con cellule T Δ CD19+ potrebbe rappresentare una strategia trapiantologica più sicura ed efficace per controllare l'insorgenza di una GVHD, migliorando al contempo l'effetto Graft Versus Leukemia (GVL) nel contesto dell'allo-HSCT.

P103

LE CELLULE MESENCHIMALI STROMALI DELLA NICCHIA MIDOLLARE COMPROMETTONO LE FUNZIONI EFFETTRICI DELLE CELLULE CAR-T: ANALISI DEI MECCANISMI

R. Savoldelli¹, A. Pievani², S. Tettamanti², C. Giacomini¹, M. Serafini², F. Dazzi¹

¹School of Cardiovascular and Metabolic sciences and medicine, King's College London, Londra, UK,

²Tettamanti Center, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Le cellule CAR-T sono risultate efficaci contro alcune neoplasie emopoietiche, ma il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) mediante questo approccio rimane un obiettivo difficile da perseguire, anche a causa del microambiente immunosoppressivo sfavorevole. Abbiamo ipotizzato che le cellule stromali mesenchimali del midollo osseo (BM-MSC) acquisiscano proprietà immunosoppressive dopo l'esposizione agli effetti indiretti delle cellule CAR-T attivate dalle cellule leucemiche. Le BM-MSC sono state esposte al mezzo di coltura condizionato dai CAR attivati con CD33 ricombinante (CAR-mc) o poste in contatto diretto con i CAR attivati stessi. L'analisi del trascrittoma delle BM-MSC esposte al CAR-mc ha rivelato una elevata signature di NF- κ B e STAT1, con

upregolazione di diverse chemochine ed enzimi coinvolti nella produzione di fattori solubili. Funzionalmente, le BM-MSc pre-incubate con CAR-me hanno inibito la proliferazione, la citotossicità e la produzione di citochine delle cellule CD33.CAR-T attivate. Questo effetto è stato annullato inibendo Rel-A, fattore coinvolto nella formazione dell'eterodimero NF- κ B, nelle BM-MSc tramite shRNA. Abbiamo osservato che le BM-MSc vanno incontro ad apoptosi quando poste in contatto con cellule CD33.CAR-T attivate, un processo dipendente dall'attivazione delle caspasi e dal rilascio di granuli citolitici. Il surnatante delle BM-MSc apoptotiche ha inibito fortemente la proliferazione, la citotossicità e la produzione di citochine delle cellule CD33.CAR-T. Anche questo effetto richiedeva NF- κ B ed era mediato da fattori solubili. In un modello xenograft di LMA in topi NSG, le BM-MSc apoptotiche hanno inibito l'espansione *in vivo* delle cellule CD33.CAR-T, rivelando una più rapida progressione della malattia rispetto ai controlli trattati solo con CD33.CAR-T. In conclusione, le BM-MSc possono essere indotte ad acquisire proprietà immunosoppressive da parte delle cellule CAR-T attivate tramite due meccanismi sovrapposti, entrambi dipendenti dalla via di segnalazione di NF- κ B. Il nostro lavoro fornisce informazioni critiche per superare la resistenza al trattamento con cellule CAR-T, neutralizzando gli effetti negativi del microambiente stromale.

P104

LEUCO-NEUTROPENIA ED EVENTI INFETTIVI DURANTE IL TRATTAMENTO OFF-LABEL CON VENETOCLAX IN BAMBINI CON MALATTIA ONCOLOGICA: UNO STUDIO DI FARMACOVIGILANZA

E. Muratore¹, M. Fusaroli², F. Baccelli¹, V. Giunchi², F. Gottardi¹, D. Leardini¹, E. Raschi², E. Poluzzi², R. Masetti²

¹Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Italy

Introduzione: L'uso off-label di venetoclax, inibitore selettivo di BCL-2, per le neoplasie ematologiche nel bambino è in crescita, ma il profilo di tossicità non è del tutto elucidato, soprattutto riguardo leuco-neutropenia e eventi infettivi.

Metodi: Caratterizzazione dei casi di leuco-neutropenia e infezione in venetoclax nel database statunitense FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), restringendo a segnalazioni avvenute fino al 31/03/2023 e a pazienti <18 anni. Eventi di interesse sono stati identificati tramite analisi di disproporzionalità (componente informativa (CI) bayesiana ritenuta significativa dall'intervallo di confidenza (IC) del 95% >0, più accurata in caso di basso numero di casi), usando altri pazienti pediatrici oncologici come riferimento. L'analisi descrittiva delle segnalazioni riportanti tali

eventi, a confronto con la popolazione pediatrica che usa venetoclax, ha permesso di individuare potenziali confondenti e fattori di rischio.

Risultati: Tra 413 segnalazioni di sospette reazioni avverse a venetoclax, 257 riportano almeno un evento di leuco-neutropenia o infettivo. All'analisi di disproporzionalità, anagranulocitosi (CI= 1.74; 95% IC 1.49-1.93), leucopenia (CI 1.12; 95% IC 0.87-1.3), colite da *Clostridium Difficile* (CI 1.3; 95% IC 0.32-1.97) e sepsi (CI 0.71; 95% IC 0.16-1.1) risultano disproporzionalmente riportati con venetoclax. In 150 e 143 casi è stata riportata l'anagranulocitosi e la leucopenia, rispettivamente, mentre 24 report hanno riguardato un evento avverso sepsi e 10 una colite da *Clostridium Difficile*. La tossicità è risultata associata con l'indicazione neuroblastoma (vs leucemia acuta linfoblastica e mieloide; p<0,001) e l'età scolare (vs lattanti e adolescenti; p<0,001). Nessuna associazione è stata osservata con la dose e l'uso concomitante di azolici. Nel 56% dei casi, l'evento avverso sepsi è risultato fatale.

Conclusioni: La nostra analisi rappresenta una descrizione degli effetti collaterali ematologici e infettivi nella popolazione pediatrica tramite un approccio di farmacovigilanza. Futuri studi prospettici potranno meglio elucidare il profilo di tossicità di venetoclax in questa popolazione.

P105

LINFOMA DI HODGKIN NODULARE PREVALENZA LINFOCITARIA IN ETÀ PEDIATRICA/ADOLESCENZIALE NELLA ESPERIENZA AIEOP

P. Muggeo¹, M.T. Loiotine¹, R. Mura², M. Pillon³, M. Bianchi⁴, A. Tolva⁵, M. Terenziani⁶, G. Palumbo⁷, L. Vinti⁸, E. Facchini⁹, S. Buffardi¹⁰, P. Bertolini¹¹, R. De Santis¹², M. Marinoni¹³, S. Cesaro¹⁴, A. Garaventa¹⁵, T. Casini¹⁶, A. Sau¹⁷, K. Perruccio¹⁸, A. Trizzino¹⁹, D. Sperli²⁰, F. Verze gnassi²¹, S. Rinieri²², E. Sabatini²³, M. Mascarin²⁴

¹UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico AOUC Policlinico, Bari, ²SC Oncoematologia Pediatrica e Patologia Ospedale Pediatrico Microcitomico "Antonio Cao" Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, ³Oncoematologia Pediatrica Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino Azienda Ospedaliera di Padova, ⁴Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Cellule Staminali Città della Salute e della Scienza Ospedale Regina Margherita Sant'Anna, Torino, ⁵Oncoematologia Pediatrica Policlinico S. Matteo, Pavia, ⁶Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori, Milano, ⁷Divisione di Ematologia Università La Sapienza, Roma, ⁸Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica e Terapia Genica e Cellulare Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ⁹SSD Oncoematologia Pediatrica IRCCS Policlinico S. Orsola, Bologna, ¹⁰Oncoematologia Pediatrica Ospedale Santobono Pausilipon, Napoli,

¹¹UO di Pediatria e Oncoematologia Pediatrica AO Ospedali Riuniti, Parma, ¹²Oncoematologia Pediatrica Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, ¹³Oncoematologia Pediatrica Università dell'Insubria Ospedale "F. Del Ponte", Varese, ¹⁴Oncoematologia Pediatrica Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino AOU Integrata, Verona, ¹⁵Dipartimento di EmatoOncologia Pediatrica IRCCS G. Gaslini, Genova, ¹⁶Oncoematologia Pediatrica Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, ¹⁷Oncoematologia Pediatrica Ospedale Civico, Pescara, ¹⁸Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera, Perugia, ¹⁹UOC Oncoematologia Pediatrica ARNAS Civico, Palermo, ²⁰Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera, Cosenza, ²¹UO Emato-oncologia pediatrica Ospedale Infantile Burlo Garofolo, Trieste, ²²UO Pediatria SS Oncoematologia Pediatrica Ospedali Infermi, Rimini, ²³Emolinfopatia IRCCS AO Policlinico Sant'Orsola, Bologna, ²⁴SSD Area Giovani Oncologia e Radioterapia CRO IRCCS, Aviano, Italy

Il linfoma di Hodgkin prevalenza linfocitaria (LHPL) è una è malattia linfoproliferativa rara che rappresenta circa il 5% dei casi di Linfoma di Hodgkin in età pediatrica/adolescenziale, con un atteso in Italia di 5-6 casi/anno. Ha andamento clinico indolente, prevalgono gli stadi di malattia localizzata. Essendo una malattia rara sono poche le casistiche su larga scala. Sono stati censiti i pazienti con diagnosi di LHPL diagnosticati nei Centri AIEOP, non arruolati nel protocollo LH2004 ed Euronet-PHL-LP1, partendo dal report 1.01, arruolati o arruolabili nel protocollo retrospettivo/prospettivo LHPL-2019. 24/28 Centri contattati hanno risposto. Risultano diagnosticati 77 pazienti (59/77 dal 2018 al 2024), 38.9% dei quali in 3 centri (Cagliari-Padova-Torino). Dal 2018 in poi la media è di 10 nuove diagnosi/anno. In 45/77 (58.5%) casi il pezzo istologico risulta centralizzato per revisione al centro di riferimento. I pazienti 63M/14F (M 81.8%), età media 12.8 aa (range 3.7-17.9), 69.8% >12aa, hanno presentato stadio IA 24/74 valutabili, IIA 37/74, IIB 1/74, IIIA 10/74, IIIB 1/74, IVA 1/74. Stadio IA+IIA 61/74, 82.4%. 16 paz stadio IA hanno eseguito sola chirurgia, 41 paz stadio IA+IIA+IIIA hanno eseguito terapia secondo CVP, di cui 8 con Rituximab, 17 rimanenti hanno eseguito terapie differenti (ABVD±R, R-CHOP, OEPA). 1 solo paziente ha effettuato radioterapia+trapianto di cellule staminali emopoietiche per recidive ricorrenti. 2 paz (stadio IIB-IIIB) hanno presentato progressione di malattia, 3 pazienti avevano persistenza di malattia allo stop therapy e 12/74 (16.2%) pazienti hanno presentato recidiva. Non si è verificato alcun decesso (FUP medio 4aa). Questi dati confermano la prevalenza del sesso maschile e degli stadi meno avanzati e, se pur con follow up ancora breve, la possibilità di ottenere risultati ottimali in termini di EFS ed OS riducendo i carichi chemioterapici, risparmiando antracilino e radioterapia nella maggior parte dei pazienti. Sembrerebbe emergere una media/anno di nuove diagnosi superiore all'atteso.

P106

L'UTILIZZO DI MODELLI PDX NELLA DEFINIZIONE DI NUOVI TRATTAMENTI PER LA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA CON RIARRANGIAMENTO KMT2A

A. Da Ros¹, A. Peloso¹, G. Longo¹, M. Benetton¹, G. Borella¹, V. Indio², S. Cairo³, M. Sandri⁴, B. Buldini⁵, S. Bresolin⁶, A. Rosato⁷, A. Pession², C. Tregnago¹, F. Locatelli⁸, M. Pigazzi⁵

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Italy, ²Pediatric Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy, ³Champions Oncology, Rockville-Maryland, USA, ⁴Istituto di Scienza, Tecnologia e Sostenibilità per lo Sviluppo dei Materiali Ceramici (ISSMC-CNR, Consiglio Nazionale delle Ricerche), Faenza, Italy, ⁵Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università-Ospedale di Padova, Italy, ⁶Fondazione Istituto Ricerca Pediatrica (IRP), Padova, Italy, ⁷Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova, Italy, ⁸Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

La prognosi dei pazienti pediatrici affetti da Leucemia Acuta Mieloide (LAM) è significativamente migliorata negli ultimi anni. Tuttavia, la scelta del trattamento più efficace per i pazienti che affrontano una recidiva della malattia rimane un tema di grande interesse e in continuo sviluppo. Negli ultimi anni abbiamo sviluppato >30 modelli Patient-Derived Xenografts (PDXs) e li abbiamo caratterizzati per trascrittoma ed esoma. I modelli mantengono le caratteristiche della leucemia dei pazienti, consentendone un uso altamente predittivo per screening farmacologici e studi preclinici. Focalizzandoci sui casi di LAM con riarrangiamenti di *KMT2A*, abbiamo osservato un'aberrante espressione di geni legati al metabolismo mitocondriale. Le analisi di deconvoluzione su dati di sequenziamento a singola cellula hanno inoltre evidenziato un incremento delle caratteristiche di staminalità. Sulla base delle vulnerabilità emerse, abbiamo selezionato dei farmaci mirati e testato la loro efficacia in monoterapia o combinati al venetoclax (VEN) in cellule *ex vivo* derivate da LAM-PDXs (n=6), in un modello di nicchia midollare tridimensionale, coltivate con cellule mesenchimali. Le combinazioni più efficaci sono risultate VEN+IACS-010759, inibitore mitocondriale, e VEN+Asparaginasi (ASPN). Con queste combinazioni abbiamo trattato 6 modelli LAM-PDXs usando VEN a basse dosi (25mg/kg) che ha fallito la remissione completa in 3/6 modelli dopo 4 settimane di trattamento (17%-55% range di blasti misurati su sangue periferico). Le combinazioni VEN+ASPN o VEN+IACS hanno portato 6/6 PDXs in remissione (blasti<5%) durante o a fine trattamento. A 15 gg dalla fine del trattamento, 1 PDX trattato con VEN+IACS e 1 con VEN+ASPN sono andati incontro a ricaduta, mentre 4/6 modelli non hanno

mostrato segni di malattia dopo 45 giorni dalla fine del trattamento. In conclusione, i modelli PDXs sono una prospettiva concreta per testare nuovi farmaci e fornire risposte predittive di efficacia preclinica. La combinazione VEN+ASPn risulta un'alternativa promettente per i pazienti *KMT2A-r* in seconda o terza linea di trattamento.

P107

METHOTREXATE AD ALTE DOSI E RITARDATA ELIMINAZIONE: CHE ARMA ABBIAMO A DISPOSIZIONE?

I. Ferri¹, F. Trevisan¹, F. Carra¹, E. Sieni¹, I. Trambusti¹, A. Tamburini¹, T. Casini¹, A. Tondo¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, Italy

La chemioterapia ad alte dosi di methotrexate (HD-MTX) è usata in molti tumori pediatrici. Dato il rischio di tossicità multiorgano sono necessari terapia di supporto e monitoraggio di creatinina e methotrexatemia. Glucarpidasi, indicata nei pazienti con eliminazione ritardata o a rischio di tossicità da MTX, converte quest'ultimo in DAMPA e glutammato (metaboliti inattivi), fornendo un'alternativa di eliminazione. Presentiamo quattro pazienti trattati con HD-MTX che hanno mostrato alterata eliminazione renale. Solo due di essi hanno ricevuto Glucarpidasi. G, 11 anni (LLA B), in chemioterapia HR1, presenta methotrexatemia fuori range (77 micromoli/l) dalla 42^a ora. Nonostante idratazione e rescue con leucovorin, sviluppa insufficienza renale acuta (creatinina 2.15 mg/dl) con clearance persistentemente ritardata, richiedendo somministrazione di Glucarpidasi (50 UI/kg). F, 15 anni (LLA T), in chemioterapia HR1, presenta methotrexatemia molto elevata (194, 110, 127 micromoli/l) alle ore 24-42-48. Si tratta d'urgenza con "plasma-exchange" e Glucarpidasi, presentando ipercreatinemia (2.73 mg/dl) e iperamiloemia. Entrambi i pazienti hanno mostrato miglioramenti ematochimici in assenza di sintomi clinici, permettendo i successivi cicli HD-MTX senza necessità di modulare la dose. A, 16 anni (LLA T), in ciclo HR2, presenta methotrexatemia fuori range (1,92 micromoli/l) alla 48^a ora, normalizzatasi alla 132^a ora: rescue con leucovorin. Sviluppa grave pancreatite acuta, richiedendo l'interruzione del ciclo. Le alterazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali si risolvono in 15 giorni. T, 17 anni (Osteosarcoma metastatico), in trattamento HD-MTX (12 g/mq), mostra methotrexatemia fuori range (158, 2.28, 0.64 micromoli/l) alle 24-48-72^a ora, normalizzandosi alla 96^a. Sviluppa peggioramento della moderata insufficienza renale cronica preesistente, necessitando di riduzione della dose di MTX nei cicli successivi. In entrambi i casi non si è potuto valutare l'effetto terapeutico di Glucarpidasi. Glucarpidasi è efficace nel prevenire tossicità indotta da HD-MTX e nel ridurre degenza ospedaliera; la ripresa del MTX dopo il salvataggio della Glucarpidasi è fattibile senza necessità di modulare la dose.

P108

MONITORAGGIO DEI LIVELLI DI ATTIVITÀ DELLA L-ASPARAGINASI A DIVERSI INTERVALLI DI TEMPO NEL SIERO DI PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) TRATTATI CON ERWINIA C. L-ASPARAGINASI (ERW-ASP)

M. Cancelliere¹, T. Ceruti¹, L. Bettini², G. Gotti², A. Colombini², D. Silvestri³, M.G. Valsecchi⁴, E. Barisone⁵, L. Lo Nigro⁶, C. Micalizzi⁷, R. Mura⁸, R. Parasole⁹, V. Kiren¹⁰, L. Vinti¹¹, M.C. Putti¹², M. Grassi¹³, T. Mina¹⁴, T. Casini¹⁵, C. Rizzari¹⁶, M. Zucchetti¹

¹Laboratorio di farmacologia antitumorale, Dipartimento di Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, ²Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁴Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Monza, ⁵Presidio Infantile Regina Margherita SC Oncoematologia Pediatrica E Centro Trapianti, Torino, ⁶AOU Policlinico Vittorio Emanuele, UOC Ematologia Ed Oncologia Pediatrica Con TMO, Catania, ⁷Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica Istituto G. Gaslini, Genova, ⁸Ospedale Pediatrico Microcitemico "Antonio Cao", Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, ⁹AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncoematologia, Napoli, ¹⁰Dipartimento Pediatrico SC Oncoematologia Pediatrica Ed SS Trapianto di Midollo, Trieste, ¹¹IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ¹²Azienda Ospedaliera di Padova Oncoematologia Pediatrica, Padova, ¹³AOU Policlinico, Dipartimento di Pediatria, Bari, ¹⁴Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, SC Oncoematologia Pediatrica, Pavia, ¹⁵Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer", Firenze, ¹⁶Unità di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza, Italy

Introduzione: L'asparaginasi (ASP) da *E. chrysanthemi* (ERW-ASP) è un farmaco di seconda linea utilizzato nel trattamento dei pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA). A causa di ipersensibilità clinica o inattivazione silente alla PEG-asparaginasi (PEG-ASP), il 2-18% dei pazienti non riesce a concludere la prevista terapia e viene trattato con ERW-ASP. In questo studio è stata analizzata l'attività dell'ERW-ASP nel siero di pazienti reclutati in alcuni recenti protocolli AIEOP-BFM ALL, concentrandosi sull'impatto di diversi intervalli di tempo tra una dose e la successiva.

Metodi: Abbiamo raccolto i campioni di siero di 69 pazienti dopo la somministrazione di ERW-ASP dovuta a ipersensibilità o inattivazione silente al trattamento con PEG-ASP. Lo schema terapeutico prevedeva 7 dosi i.v. di ERW-ASP (20.000 IU/m²) somministrate ogni 48h (alcune dosi sono state somministrate ogni 72h a causa di problemi organizzativi), per sostituire 1 dose di PEG-ASP. I livelli di attività sono stati determinati tra-

mite saggio colorimetrico AHA. I valori di ERW-ASP sono stati classificati in base ai livelli di attività di ASP: adeguati ≥ 100 IU/L, borderline tra 50 e 100 IU/L e inadeguati < 50 IU/L. Abbiamo confrontato l'attività di ASP campionata a 48/72h dopo la dose per valutare il raggiungimento di un'adeguata esposizione terapeutica. **Risultati:** 605 sieri sono stati valutati per l'attività di ASP a 24, 48 e 72h post-somministrazione. L'attività di ASP a 48h era adeguata nel 68,8% dei campioni (mediana 214 IU/L), borderline nel 21,3% dei campioni (80 IU/L) e inadeguata nel 10,0% dei campioni (30 IU/L). A 72h le percentuali nelle tre classi classificate erano rispettivamente 19,1%, 31,9% e 48,9%.

Conclusioni: Abbiamo riscontrato che l'attività dell'ERW-ASP a 48h era ≥ 100 IU/L in misura significativamente maggiore rispetto alle attività a 72h. Lo schema terapeutico di ERW-ASP dovrebbe essere strettamente osservato per garantire adeguati livelli sierici di ASP e quindi un'adeguata deplezione dell'asparagina sierica.

P109

OSTEONECROSI IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DI LLA: CASISTICA DEL CENTRO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI CAGLIARI

V. Ibbà¹, A. Corrias², C. Atzeni¹, M.B. Piludu¹, L. Cara¹, A. Nonnis¹, A.B. Aru¹, R. Mura¹

¹SC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Microcitemico "A. Cao", Cagliari, ²Scuola di Specializzazione Pediatria, Università degli Studi di Cagliari, Italy

Introduzione: L'osteonecrosi (ON) rappresenta una delle complicanze tardive più invalidanti della leucemia linfoblastica acuta (LLA) e del suo trattamento.

Scopo dello Studio: Riportiamo l'esperienza della SC dell'Oncoematologia Pediatrica di Cagliari valutando retrospettivamente una coorte di 143 pazienti trattati per LLA dal 2002 al 2023 con i protocolli AIEOP BFM-ALL 2000 e AIEOP R-2006, AIEOP BFM 2009 e 2017. **Risultati:** 13 pazienti hanno presentato ON, 6 femmine e 7 maschi, pari al 9,1% dell'intera coorte. 10/13 (77%) avevano un'età > 10 anni alla diagnosi di ON, con età media di 12,25 anni. Solo un paziente presentava peso corporeo $> 97^{\circ}ile$. 8/13 hanno presentato ON durante il mantenimento e 3 dopo lo stop terapia. 3/13 erano affetti da LLA-T. 6/13 sono stati trattati con protocollo d'alto rischio, di questi 1 paziente ha presentato ON al termine della terapia di 1° linea, poi recidivato e sottoposto a trapianto. Tutti i pazienti, studiati con RMN, erano sintomatici alla diagnosi (dolore o alterazioni della deambulazione). L'imaging evidenziava almeno una lesione di grado ≥ 2 in 13/13 casi (secondo score radiologico di Niinimäki), multifocalità in 12/13 e coinvolgimento prevalente degli arti inferiori. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia medica: antidolorifici, bifosfonati (7/13), fisioterapia, biostimolatori (2/13), terapia iperbarica (4/13 e 1 programmata). L'artroprotesi è stata eseguita in 2 casi, in 1 programmata. Al follow-up si è osservata risoluzione dei sinto-

mi in 4 pazienti, negli altri casi dolore cronico e in 3 pazienti successiva comparsa di nuove lesioni.

Conclusioni: L'età è il fattore di rischio maggiormente riconosciuto per ON. Nella nostra coorte si è osservata una maggiore incidenza nei pazienti con > 10 anni. Il riscontro alla RMN di lesioni di grado ≥ 2 in pazienti sintomatici suggerisce come un ampliamento dello screening e la definizione delle lesioni con maggiore potenziale evolutivo potrebbero migliorarne la gestione e le complicanze.

P110

OUTCOME DEL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE DOPO TERAPIA CON BLINATUMOMAB NEI PAZIENTI PEDIATRICI E GIOVANI ADULTI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA B

M. Massa¹, F. Galaverna¹, D. Pagliara¹, I. Pili¹, F. Del Bufalo¹, M. Becilli¹, E. Bocchieri¹, R. Carta¹, F. Quagliarella¹, C. Rosignoli¹, C.D. De Luca¹, B. Lucarelli¹, P. Merli¹, F. Locatelli², M. Algeri³

¹IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ³Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, ³IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ³Università degli Studi di Catanzaro "Magna Graecia", Catanzaro, Italy

Introduzione: Blinatumomab è efficace nel trattamento dei pazienti con leucemia linfoblastica acuta B recidivata/refrattaria. Tuttavia, gli outcome trapiantologici nei pazienti pediatrici trattati con blinatumomab prima del trapianto sono scarsamente descritti.

Metodi: Studio monocentrico retrospettivo su 78 pazienti sottoposti a blinatumomab come ultima terapia pre-trapianto tra febbraio 2016 e giugno 2023. Età mediana al trapianto: 8 anni (range=1-25); follow-up mediano: 23.23 mesi (IQR=14.5-42.8). I pazienti hanno ricevuto un trapianto non manipolato da familiare HLA-identico (n=13) o da donatori non-correlati HLA-compatibili (n=33) oppure un trapianto T $\alpha\beta$ /B-depleto da familiare aploidentico. Tutti i pazienti hanno ricevuto condizionamento mieloablativo basato su TBI (92.3%) o chemioterapia (7.7%). Tutti i pazienti erano in remissione completa al trapianto (MRD negativa nel 94% dei casi) e 31 (40%) avevano almeno un criterio di alto rischio (alterazioni citogenetico-molecolari, risposta al trattamento, tempo della recidiva).

Risultati: Tutti i pazienti hanno ottenuto l'attecchimento granulocitario e piastrinico. La sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 4 anni erano 84.3% (95% CI 74.5-94.1) e 74.2% (95%CI=63.3-85.1), rispettivamente, con un'incidenza cumulativa (CI) di mortalità legata al trattamento (TRM) del 2.6% (95%CI=0-6.2). La CI di GVHD acuta grado II-IV e cronica estensiva è stata del 17.9% (95%CI=9.08-26.6) e 4.6% (95%CI=0-9.7), rispettivamente. L'analisi univariata ha mostrato un trend verso una migliore sopravvivenza nei pazienti in CR1 rispetto

a quelli in CR>1 (94.1% vs 69.5%, $p=0.11$) dovuto a una minore CI di recidiva. Nessun fattore di alto rischio ha influenzato la DFS. Il 90% dei pazienti era indipendente da supplementazione con immunoglobuline a 48 mesi da trapianto. Le recidive ($n=16$; 20%) si sono verificate dopo un tempo mediano di 9 mesi dal trapianto (range=1-23) e sono risultate tutte CD19+, permettendo salvataggio con CAR-T in 10/16 pazienti. Conclusioni: L'impiego di blinatumomab pre-trapianto è sicuro ed efficace, determinando in particolare minima TRM e non precludendo successive immunoterapie di salvataggio.

P111

PRENDERSI CURA DELLA SALUTE DEL CAVO ORALE. UN OPUSCOLO PER LA CURA DELL'IGIENE ORALE ELABORATO TRAMITE UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA SULLA PROMOZIONE DELLA SALUTE ORALE NEI BAMBINI E RAGAZZI AFFETTI DA PATOLOGIA ONCOEMATOLOGICA

A. Taylor¹, A. Castagna¹, F. Zeni¹

¹Onco-ematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera di Verona, Italy

Background: In oncoematologia pediatrica si verificano spesso complicanze orali come conseguenza dei trattamenti chemio o radioterapici, in quanto il cavo orale è un ambiente molto sensibile alla tossicità degli agenti antineoplastici. Nello specifico la mucosite orale rappresenta uno degli effetti più invalidanti per il bambino avendo un forte impatto sulla qualità della vita e sul decorso clinico. La prevenzione e l'educazione al paziente e al caregiver sulla cura del cavo orale sono competenze infermieristiche fondamentali per ridurre l'incidenza di queste complicanze.

Obiettivo: Dalla nostra esperienza di reparto è nata l'esigenza di indagare il fenomeno in letteratura e pianificare un progetto che potesse aiutare infermieri, pazienti e caregiver per ridurre l'impatto della mucosite orale sulla qualità di vita dei piccoli pazienti oncologici e della loro famiglia.

Metodi: E' stata condotta una revisione della letteratura sulle seguenti fonti: banca dati PubMed, Cochrane Library e testi di letteratura terziaria. Dalla ricerca sono emersi 20 articoli pertinenti.

Risultati: Dalla letteratura emerge che tutti i pazienti a rischio di sviluppare mucosite dovrebbero ricevere informazioni scritte, in aggiunta alle indicazioni verbali in merito alla cura del cavo orale come parte del processo di prevenzione. In questa maniera si favorisce un processo educativo più efficace aumentando la comprensione dei pazienti e dei loro caregiver. E' stato realizzato un opuscolo con informazioni sia su come prevenire la mucosite, descrivendo la corretta alimentazione e come eseguire l'igiene orale; sia su come trattare la mucosite, se in corso; infine consigli e contatti che possono essere utili per il domicilio.

Conclusioni: L'educazione del bambino e della sua famiglia ad una corretta igiene del cavo orale, insieme ad una valutazione attenta e quotidiana, rappresenta la pratica più efficace nella prevenzione dei danni correlati alla chemioterapia. A questo scopo l'utilizzo di un opuscolo informativo sulla gestione della mucosite orale risulta essere un valido strumento.

P112

PROFESSIONISTI DELL'ESERCIZIO FISICO E INSEGNANTI DELLA SCUOLA IN OSPEDALE: UNA NUOVA ALLEANZA PER MIGLIORARE IL RENDIMENTO SCOLASTICO DI BAMBINI, ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI CON MALATTIE EMATOLOGICHE MALIGNI

M. Corti¹, T. Moriggi¹, E. Villa¹, S. Ferrari², P. Raviolo³, E. Corti¹, O. Marzi⁴, M.R. Maggioni⁴, F. Lavagnini⁴, L. Amansi⁵, M. Jancovic¹, A. Balduzzi⁶, F. Lanfranchi¹

¹Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma-Centro Maria Letizia Verga, Monza, ²Università Cattolica del Sacro Cuore Milano-CREMIT, Milano, ³Università E-campus, Novedrate, ⁴Istituto Comprensivo Salvo D'Acquisto, Monza, ⁵Istituto Statale di Istruzione Superiore Mosè Bianchi, Monza, ⁶Università degli Studi di Milano Bicocca, School of Medicine and Surgery, Milano; Fondazione IRCSS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Contesto e Obiettivi: L'esercizio fisico (EF) ha un effetto positivo sulla cognizione, sul rendimento scolastico e sullo sviluppo delle abilità. Gli insegnanti della scuola in ospedale (SIO) supportano i bambini e gli adolescenti nelle fasi intensive del trattamento del tumore (BA-i) attraverso un rapporto personalizzato, ma non hanno la possibilità di utilizzare l'EF per migliorare il rendimento scolastico in ospedale. I programmi di esercizio fisico di precisione (PE) sono una nuova opzione per migliorare la tolleranza all'EF e la qualità della vita nei BA-i e il loro impatto può essere esteso attraverso nuove alleanze come la SIO.

Metodi: Agli insegnanti della SIO della regione Lombardia è stata data l'opportunità di partecipare a una formazione volontaria, finanziata dall'Ufficio Scolastico Regionale, per imparare a utilizzare i programmi di PE come strumento per promuovere l'acquisizione della consapevolezza corporea e l'apprendimento tra i BA-i. Gli insegnanti hanno partecipato a tre workshop online con pedagogisti, medici sportivi e professionisti dell'esercizio fisico e a una sessione di formazione dal vivo nella palestra dell'ospedale. Alla fine del corso hanno progettato una lezione nella loro disciplina utilizzando un foglio di progettazione didattica che incorporasse i PE visionati.

Risultati: Trentaquattro insegnanti di diverse scuole e ordini hanno partecipato al corso (3 scuole materne, 14 elementari, 7 medie e 2 superiori). Hanno prodotto 23 schede di progettazione in diverse discipline: 4 in italiano, 2 in arte, 6 in inglese, 9 in matematica/geometria/

scienze, 2 in geografia. Ogni lezione è stata adattata agli alunni più fragili.

Conclusioni: Gli insegnanti della SIO hanno progettato le loro lezioni in modo non standard, incorporando il PE per migliorare l'apprendimento e lo sviluppo delle competenze. La formazione ha permesso alle insegnanti di utilizzare i PE in modo sicuro nelle loro attività. I materiali saranno condivisi su una piattaforma multimediale e saranno accessibili agli insegnanti di altre SIO.

P113

REGRESSIONE DI BLASTI LEUCEMICI INDOTTA DA SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA E STATO SETTICO

J. Forte¹, M. Grassi¹, C. Raguseo¹, F. Pignataro², M. Dibenedetto², F. Marasciulo², V. Greco Miani², R. Angarano¹, R.M. Daniele¹, P. Muggeo¹

¹UOC Pediatria Ospedaliera a Indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico di Bari, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italy

Introduzione: La remissione spontanea di LLA è condizione riportata in letteratura, i cui meccanismi rimangono poco conosciuti; secondo alcune teorie la stimolazione da parte dei corticosteroidi endogeni e/o il rilascio di citochine infiammatorie potrebbero avere effetti anti-leucemici. Descriviamo il caso di un paziente affetto da LLA, trattato secondo protocollo AIEOP BFM ALL 2017.

Caso clinico: C. 22 mesi, giunto in PS per stato settico febbrile; riscontro agli esami di laboratorio di pancitopenia con linfocitosi (Hb 8,6 g/dl, leucociti 810/mm³ con 92% linfociti, PLT 70000/mm³, PCR elevata (260 mg/dl), iperferritinemia e ipertrigliceridemia. Ricoverato presso il nostro reparto per sindrome da attivazione macrofagica. Avviata terapia di supporto e antinfettiva. Allo striscio di sangue periferico evidenza di blasti linfoidi, reperto confermato alla valutazione citofluorimetrica. Il giorno successivo grave peggioramento clinico (con instabilità emodinamica) e laboratoristico (490 leu/mm³, PLT 66000/mm³, PCR 286 mg/dl, ulteriore incremento ferritinemia e trigliceridemia); eseguito agoaspirato midollare con riscontro citofluorimetrico di 4% blasti precursori early B. In considerazione della grave compromissione delle condizioni generali è stato somministrato metilprednisolone (1 mg/kg/die). Il giorno successivo eseguiti biopsia osteomidollare e ripetuto agoaspirato midollare con reperto di cellularità ridotta e presenza di blasti linfoidi early-B (3-4%), dato confermato da laboratorio centralizzato. È stata proseguita terapia corticosteroidica con progressivo miglioramento delle condizioni clinico-laboratoristiche e rapido decalage. Dopo la dimissione il paziente è stato sottoposto a stretto monitoraggio ambulatoriale clinico-laboratoristico e a valutazioni ripetute su sangue midollare che non hanno mostrato reperti compatibili con LLA. Dopo tre mesi dal termine della terapia corticosteroidica il

paziente ha presentato franco esordio di LLA a precursori B.

Conclusioni: Riteniamo che lo stato settico e la concomitante sindrome da attivazione macrofagica abbiano determinato la lisi dei blasti leucemici e il ritardato esordio di LLA.

P114

RIDUZIONE DEL VISUS ED IPOACUSIA: ESORDIO INSIDIOSO DI LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

M. Becci¹, J. Pianese², K. Girardi², C. Sogaro¹, A. Fichera³, M. Marinelli⁴, F. Stocchi², E. Mariggiò², M.G. Cefalo², V.A. Dell'anna², A.M. Caroleo², G. Colaci², A. Angi³, F. Fabozzi², V. Coletti², M. Lodi², V. Paganelli², V. Bertaina², R. Caruso², M. Romano²

¹Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" Scuola di Pediatria, Università di Roma Tor Vergata, Roma, ²Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università La Sapienza, Roma, ⁴Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Scuola di Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy

L'esordio delle emopatie può essere caratterizzato da sintomi poco specifici e comuni anche ad altre patologie. Di seguito riportiamo il caso di una ragazza di 17 anni con diagnosi di leucemia mieloide cronica (LMC) esordita con compromissione del visus ed ipoacusia. Ad una prima valutazione clinica presso altro centro veniva posta diagnosi di nevralgia del trigemino per la presenza di ipoacusia monolaterale, riduzione dell'acuità visiva e parestesie al volto, per cui veniva prescritta terapia steroidea. Non effettuati esami ematochimici. In mancanza di risoluzione della sintomatologia a distanza di un mese dall'esordio, la paziente effettuava nuovo accesso in pronto soccorso, ove veniva eseguita visita oftalmologica che poneva diagnosi di vasculite periferica con interessamento retinico, vitreite, coroidite e papillite. La paziente veniva trasferita presso il nostro Centro, dove si evidenziavano disturbo della deambulazione ed importante splenomegalia (diametro longitudinale 35 cm), inoltre la paziente riferiva cefalea notturna e calo ponderale. Agli esami ematochimici riscontro di iperleucocitosi neutrofila (GB 429.700/mmc, Neu 394.040/mmc, L 12.890/mmc, Mono 6.450/mmc, Hb 9.6 g/dL, PLTs 616.000/mmc) con elementi atipici allo striscio di sangue venoso periferico. L'esame citofluorimetrico su sangue midollare evidenziava il 2% di blasti mieloidi (immunofenotipo: CD33+ CD34+ CD117+ CD45+). La RT-PCR qualitativa per BCR/ABL1 risultava positiva per il trascritto p210 confermando il sospetto diagnostico di leucemia mieloide cronica. La paziente è stata arruolata al Trial clinico ITCC-054/AAML1921 che prevede trattamento con Bosutinib. Alla luce della diagnosi (LMC) la sintomatologia presentata nei mesi antecedenti risultava attribui-

bile al quadro di leucostasi. Dopo 24 mesi dall'avvio del trattamento, la paziente è stabilmente in major molecular response (MMR), tuttavia a causa del ritardo diagnostico presenta persistenza di ipovisione grave per atrofia ottica bilaterale. La leucostasi può determinare sequele permanenti: un riconoscimento ed un intervento precoce, accessibile ad ogni livello ospedaliero, possono impattare sensibilmente sulla storia di malattia.

P115

RUOLO DI ATTIVINA NELLA MODULAZIONE DELLA VESCICOLAZIONE DELLE CELLULE STROMALI MESENCHIMALI E POSSIBILE EFFETTO SULLA CREAZIONE DI UNA NICCHIA MIDOLLARE ALTERATA NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DI TIPO B

R. Starace¹, S. Rebellato¹, A.M. Giussani¹, E. Licari¹, F. Raimondo², A. Biondi³, G. Fazio¹, E. Dander¹, G. D'Amico¹

¹Centro di ricerca Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Unità di Proteomica e Metabolomica Clinica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Monza, ³Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Il microambiente midollare alterato rappresenta una delle cause di resistenza alla chemioterapia nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta di tipo B (LLA-B). Attivina di tipo A (ActA) è una molecola chiave del microambiente leucemico, rilasciata dalle cellule stromali mesenchimali (MSC) in seguito all'interazione con blasti di LLA-B. Nelle cellule leucemiche, ActA regola i flussi di calcio e la polimerizzazione dell'actina, due processi chiave per la migrazione, ma anche per il rilascio di vescicole extracellulari (EV). Poiché anche le MSC esprimono i recettori di ActA, che ne è in grado di modificare in maniera autocrina il secretoma, lo scopo del progetto è stato quello di valutare la capacità di ActA di influenzare il rilascio di MSC-EV e di modificarne il cargo. A tal fine MSC, isolate dal midollo di donatori sani, sono state stimolate o meno (NS) con ActA per 2 e 24 ore. Mediante Nanoparticle Tracking Analysis abbiamo dimostrato che, dopo 2h, ActA aumenta significativamente il rilascio di vescicole da parte delle MSC. In particolare, le EV <150nm sono risultate aumentate di 1.72 volte e quelle >150nm di 1.69 volte (n=9). Non sono invece state riscontrate differenze dopo 24h di stimolazione. □ Abbiamo poi valutato mediante RNA-seq (n=3/gruppo) il cargo delle MSC-EV dopo 2h in presenza o meno di ActA. L'mRNA è risultato essere la specie più abbondante, indipendentemente dalla stimolazione (90-91%). ActA è risultata in grado di modulare specifici mRNA presenti nelle MSC-EV, associati a pathway molecolari legati a metabolismo, angiogenesi e ciclo cellulare (analisi GSEA). Nelle MSC-EV abbiamo anche riscontrato la presenza di lncRNA (7.4% EV-NS, 6.9% EV-ActA) e snRNA (2.5% EV-NS, 1.9% EV-

ActA). Sulla base dei risultati ottenuti studi futuri saranno necessari per capire se le MSC-EV rilasciate in seguito alla stimolazione con ActA siano in grado di promuovere chemioresistenza e di favorire un microambiente midollare patologico.

P116

STORIA NATURALE DELLA COMPLICANZA NEURODEGENERATIVA DELLA ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS: REPORT DI 63 PAZIENTI ARRUOLATI AL REGISTRO ITALIANO

I. Trambusti¹, F. Pegoraro¹, S. Gaspari², S. Chiaravalli³, F. Dell'acqua⁴, C. De Fusco⁵, A. Trizzino⁶, A. Verrico⁷, V. Barat⁸, M. Cellini⁹, A. Todesco¹⁰, M.L. Coniglio¹, M. Mortilla¹¹, K. Romano¹², A. Chinnici¹, L. Beneforti¹, R. Guerrini¹², A. Tondo¹, C. Barba¹², E. Sieni¹

¹Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, ²Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Terapia genica, IRCCS, Ospedale pediatrico Bambin Gesù, Roma, ³Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori, Milano, ⁴Dipartimento di oncoematologia pediatrica, Fondazione IRCCS, San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁵Dipartimento di Ematologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁶Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Ospedali Civico, G. Di Cristina, Palermo, ⁷Dipartimento di Neuroradiologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁸Dipartimento di Oncoematologia pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, ⁹Dipartimento di Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena, ¹⁰Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, ¹¹Dipartimento di Radiologia, AOU Meyer IRCCS, Firenze, ¹²Dipartimento di Neuroscienze, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

La complicanza neurodegenerativa della istiocitosi a cellule di Langerhans (ND-ICL) è una condizione rara ma potenzialmente devastante. La storia naturale è tuttora misconosciuta, limitata da studi su piccole coorti seguite per brevi follow-up. 63/637(10%) pazienti arruolati al registro presentavano alterazioni radiologiche compatibili con ND-ICL. Trentanove maschi. L'età mediana alla diagnosi di ICL era di 22mesi.ND-ICL è comparsa ad un'età mediana di 59mesi, dopo 2,9anni dalla diagnosi di ICL. 43/63(68%) presentavano malattia multisistemica, 13/43 con coinvolgimento degli organi a rischio. 51/63 presentavano diabete insipido e/o lesioni ossee craniofacciali; nei restanti 12 pazienti, BRAFV600E è stata identificata in 11/11 casi testati. Alla diagnosi di ND-ICL 60% (38/63) dei pazienti era asintomatico, 24% (15/63) presentava lievi anomalie nell'esame neurologico e/o nei potenziali evocati, 16% (10/63) era sintomatico. I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 8,5anni (1-22,5) dalla diagnosi di neurodegenerazione. RM encefalo è peggiorata in 13/63 (21%) pazienti ad una mediana di 1,5 anni (1-12). Sintomi conclamati si sono presentati in altri 8 pazienti

a una mediana di 2,5 anni (0-8) dalla diagnosi. 30/63 (17 paucisintomatici, 11 sintomatici, 2 asintomatici ma con gravi alterazioni alla RM) hanno ricevuto un trattamento per ND-ICL; di questi 57% è stabile o migliorato. I restanti 33 pazienti (27 asintomatici, 3 paucisintomatici e 3 sintomatici) non hanno ricevuto trattamento e sono rimasti stabili nel 94% (31/33). dei casi All'analisi multivariata, le riattivazioni (OR 6,40, $p=0,018$), gravi alterazioni alla RM alla diagnosi di neurodegenerazione (OR 10,40, $p<0,001$) e peggioramento radiologico durante il follow-up (OR 10,25, $p=0,001$) aumentano il rischio di progressione clinica. ND-ICL colpisce il 10% della coorte italiana con ICL. I pazienti asintomatici con alterazioni radiologiche lievi all'esordio sembrano avere un decorso indolente di malattia; riattivazioni, gravi alterazioni radiologiche e un peggioramento radiologico aumentano il rischio di progressione clinica. Questi risultati potrebbero aiutare a selezionare pazienti da trattare e a diversificare la strategia di monitoraggio.

P117

STUDIO DELLA PLASTICITÀ IMMUNOFENOTIPICA DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A PRECURSORI B IN ETÀ PEDIATRICA CON APPROCCIO SINGLE-CELL MULTIOMICO

G. Gomiero¹, A. Peloso¹, E. Varotto¹, P. Scarparo², C. Frasson³, A. Zangrando¹, A. Cani³, G. Fazio⁴, G. Cazzaniga⁴, M.N. Dworzak⁵, S. Bresolin³, B. Buldini¹

¹Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplant Division, Maternal and Child Health Department, Padua University and Hospital, Padova, Italy, ²Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplant Division, Padua University Hospital, Padova, Italy, ³Pediatric Hematology, Oncology and Hematopoietic Cell & Gene Therapy, Pediatric Research Institute "Città della Speranza", Padova, Italy, ⁴Tettamanti Center, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy, ⁵Department of Pediatric Hematology and Oncology, St. Anna Children's Hospital, Medical University of Vienna, Austria

I continui progressi nelle tecniche di citometria a flusso multiparametrica e multiomica hanno permesso di caratterizzare diversi sottogruppi di leucemia linfoblastica acuta a precursori B (BCP-ALL). Recentemente il gruppo AIEOP-BFM ha descritto in un'ampia coorte di pazienti pediatrici, un sottotipo di BCP-ALL caratterizzato in citofluorimetria da switch mielomonocitico (mm-SW) transitorio a 15 giorni della terapia d'induzione (D+15). Con un approccio *single-cell* multiomico, abbiamo indagato la composizione cellulare e i meccanismi molecolari alla base del mm-SW in due gruppi di BCP-ALL (mm-SWpos e mm-SWneg), in campioni di sangue midollare alla diagnosi e al D+15. Tramite una *pipeline* bioinformatica *custom* basata su Seurat, le singole cellule dei pazienti sono state mappate su un atlas di differenziamento delle popolazioni cellulari costituenti il midollo osseo, e successivamente su

un atlas specifico per le cellule emopoietiche di linea B. Per ogni livello maturativo sono stati identificati i regoloni attivi caratterizzanti i mm-SWpos rispetto ai mm-SWneg. Inoltre, sono state analizzate le coppie di diagnosi e D+15, per tracciare l'evoluzione clonale dei blasti del sottogruppo mm-SWpos. Nonostante la maggior parte dei blasti alla diagnosi venga identificata dallo stato differenziativo di pre- e pro-B, si osserva una diversa distribuzione delle cellule nel comparto immaturo, in particolare, le forme mm-SWpos sono arricchite di cellule HSC/MPP e LMPP. Per indagare i meccanismi alla base del mm-SW, è stata condotta un'analisi epigenetica su 19 pazienti alla diagnosi, dimostrando per i mm-SWpos un profilo di metilazione distinto suggerendo, pertanto, una possibile regolazione epigenetica dello switch. In conclusione, l'approccio *single-cell* multiomico utilizzato ha permesso di caratterizzare un gruppo di cellule a profilo immaturo nelle mmSWpos-BCP-ALL non identificabile alla diagnosi in citofluorimetria. Lo switch mielomonocitico individuato durante la terapia d'induzione, in alcuni sottogruppi di BCP-ALL pediatriche, potrebbe quindi dipendere dalla plasticità biologica legata all'intrinseca immaturità dei blasti di queste forme.

P118

STUDIO DI PREDISPOSIZIONE A LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2017: SINTESI DEI DATI DELLE SCHEDE DI DIAGNOSI 2

L.R. Bettini¹, M. Lattuada¹, D. Silvestri², N. Bertorello³, L. Lo Nigro⁴, F. Locatelli⁵, R. Parasole⁶, M.C. Putti⁷, A. Colombini¹, V. Conter², M.G. Valsecchi⁸, A. Biondi⁹, C. Rizzari¹⁰, G. Cazzaniga¹¹

¹Pediatric, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Centro Tettamanti, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³SC Oncoematologia Pediatrica, Predisio Infantile Regina Margherita, Torino, ⁴Centro di Ematologia ed Oncologia pediatrica, Azienda Policlinico G. Rodolico - San Marco, Catania, ⁵Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁶Uoc Oncoematologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁷Clinica di emato oncologia pediatrica, Dipartimento salute donna e bambino, Azienda Ospedaliera-Università (AOU) di Padova, ⁸Centro di Bioinformatica, Biostatistica e Bioimaging, Università degli Studi di Milano-Bicocca e Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁹Pediatric, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ¹⁰Pediatric, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ¹¹Genetica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Circa l'8-10% dei bambini affetti da tumore presenta una variante patogenetica in geni predisponenti all'oncogenesi. Il sospetto di una condizione predisponente allo sviluppo di leucemia linfoblastica acuta (LLA) viene posto in presenza di familiarità per tumori insorti in età

giovane, storia di precedenti neoplasie, presenza di comorbidità o di patologie genetiche. I dati estratti dalle schede di diagnosi 2 hanno mostrato che 208/1415 (14,7%) pazienti arruolati nel protocollo AIEOP-BFM-2017 hanno presentato almeno un criterio clinico meritevole di approfondimento nel sospetto di condizione predisponente i tumori. 64/208 (31%) pazienti hanno un'anamnesi familiare positiva per ricorrenza di tumori giovanili (<45 anni): 41/64 riportano un familiare di primo grado, 18/64 ≥ 2 parenti con neoplasie maligne e 14/64 ≥ 2 familiari di secondo grado. I tumori più frequentemente riscontrati nei familiari di primo grado sono carcinoma mammario (9/41), carcinoma tiroideo (6/41), tumori ematologici (7/41-5 LLA, 2 LMA), melanoma (5/41), carcinoma vescicale (2/41), tumore cerebrale (2/41); sono riportati singoli casi di tumore del colon, gastrico, pancreatico, renale, ovarico, uterino, testicolare, linfoma gastrico, epatoblastoma, mieloma multiplo. 52/208 (25%) soggetti hanno una condizione genetica nota al momento dell'arruolamento al protocollo, di cui 37 con sindrome da predisposizione tumorale (30 sindrome di Down, 3 neurofibromatosi tipo 1, 2 sindrome di Noonan, 1 sindrome di Shwachman-Diamond e 1 con variante patogenetica germinale del gene RB1). Tra le comorbidità significative per frequenza si riportano malformazioni minori e/o maggiori (28/208-13%) e disordini del neurosviluppo (20/208-9,6%). Sulla base delle informazioni raccolte dalle schede di diagnosi 2 è stata consigliata consulenza genetica a 153 bambini con LLA (16% dei pazienti arruolati). Appare utile proseguire la raccolta dati relativa all'esito di tali consulenze, al fine di raccogliere ulteriori evidenze relative a condizioni predisponenti i tumori, di valutare la centralizzazione del *counseling* e delle indagini genetiche, con l'obiettivo di garantire uniformità di analisi e adeguata presa in carico/follow-up.

P119

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO-PROSPETTICO SULLA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA (QOL) IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LLA SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA STANDARD vs IMMUNOTERAPIA CON BLINATUMOMAB (QOL-BLINA): DATI PRELIMINARI

F. Petruzzello¹, R. Capasso¹, G. Sepe¹, G. Becchimanzi¹, G. Menna¹, M.G. Valsecchi², D. Silvestri², M. Spinelli³, S. Cesaro⁴, F. Porta⁵, V. Kiren⁶, E. Galea⁷, R. Parasole¹

¹AORN "Santobono-Pausilipon" Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari, Napoli, ²CORS Ospedale "San Gerardo", Monza, ³Clinica Pediatrica ASST Ospedale "San Gerardo", Monza, ⁴Oncoematologia Pediatrica Dipartimento Materno Infantile Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata, Verona, ⁵UO Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo ASST Spedali Civili, Brescia, ⁶UOC Oncoematologia Pediatrica IRCCS Materno Infantile

"Burlo Garofalo", Trieste, ⁷AO Pugliese Ciaccio UO Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Catanzaro, Italy

Introduzione: La QoL nei pazienti pediatrici sottoposti a terapie oncologiche è compromessa durante tutto il trattamento comportando una serie di sequele psicosociali disadattive (Smith *et al.*, 2010).

Obiettivi: Scopo dello Studio è valutare la QoL in soggetti pediatrici affetti da LLA-B, arruolati nel protocollo AIEOP-BFM-LLA-2017 (rischio intermedio/alto) e trattati, dopo randomizzazione, secondo SOC (Gruppo 1) o immunoterapia con blinatumomab (Gruppo 2) e nei loro caregiver.

Materiali e Metodi: Da Febbraio 2022 a Maggio 2024 sono stati reclutati 61 pazienti/caregiver (età 2-17 anni) in 6 Centri AIEOP attivati. Sono stati somministrati: • PAT (Assessment Tools, Kazak, 2006); • PedsQoL (Pediatric Quality of Life Inventory 3.0) cancer module. Risultati: 1) Livelli di QoL (N=42): a) 16 pazienti sottoposti a SOC: • 4 bassi, • 8 intermedi, • 4 alti; b) 26 pazienti sottoposti a Blinatumomab: • 8 bassi, • 12 intermedi, • 6 alti. 2) Livelli di QoL sul Rischio Psicosociale (N=42): a) 16 pazienti con Rischio Psicosociale Basso: • 2 bassi, • 10 intermedi, • 4 alti; b) 19 pazienti con Rischio Psicosociale Specifico/intermedio: • 5 bassi, • 9 intermedi, • 5 alti; c) 7 pazienti con Rischio Psicosociale Alto: • 3 bassi, • 3 intermedi, • 1 alto. 3) Media del QoL score (N=52): - N=12 Pz 2-4 anni, M=68.76, - N=11 Pz 5-7 anni, M=80.76, - N=18 Pz 8-12 anni, M=68.51, - N=11 Pz 13-18 anni, M=65.74.

Conclusioni: Essendo lo studio ancora in corso non è possibile trarre conclusioni. Tuttavia, dai risultati relativi ai dati finora elaborati: • non si osservano differenze significative di QoL rispetto alla terapia somministrata (SoC o Blina) e agli eventuali sintomi fisici correlati; • la maggior parte dei pazienti con Rischio bio-psico-sociale Alto riportano bassi/intermedi livelli di QoL percepita; • la maggior parte dei pazienti con Rischio bio-psico-sociale Basso riportano alti/intermedi livelli di QoL percepita; • maggiore fragilità negli adolescenti in termini di percezione della QoL.

P120

STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO SULL'OUTCOME DI PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA RECIDIVATA O REFRATTARIA

V. Ceolin¹, A. Mischiatti², V. Apolito¹, M. Spadea¹, F. Sgalio¹, F. Fagioli¹

¹Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino, ²Università di Torino, Italy

Introduzione: La recidiva di leucemia mieloide acuta (LAM) pediatrica rimane la causa più importante di fallimento del trattamento. In mancanza di un trattamento standard di seconda linea per i pazienti affetti da LAM recidivante o refrattaria (R/R), i dati sulla prognosi dopo il trattamento di seconda e terza linea sono essenziali per valutare l'efficacia di nuove terapie nel conte-

sto di studi clinici. Inoltre sono scarse, ad oggi, le informazioni sui predittori della prognosi dopo la terapia della recidiva.

Metodi: Raccolta dei dati di outcome e caratteristiche di malattia di pazienti di età compresa fra 0 e 25 anni che, tra gennaio 2003 e dicembre 2022, hanno ricevuto una diagnosi di LAM presso l'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, con un focus sui pazienti recidivati o refrattari.

Risultati: Dal 2003 al 2022, 24 di 72 pazienti pediatrici con LAM sono recidivati e, di questi, 4 hanno avuto una prima recidiva refrattaria alla terapia di seconda linea e 5 una seconda recidiva. I dati sulle caratteristiche dei pazienti e della malattia all'interno di questa coorte di 24 pazienti sono stati analizzati per determinare la probabilità della sopravvivenza globale (pOS) e identificare i fattori che influenzano la sopravvivenza. pOS a 1 e 5 anni 62% e 25% rispettivamente. Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza tra la prima recidiva refrattaria e la seconda recidiva. Fattori influenzanti la prognosi: recidiva tardiva, tipo di trattamento di seconda e terza linea, stato mutazionale di *FLT3* e protocollo di prima linea.

Conclusioni: Questi dati, seppur si riferiscano ad un campione di pazienti poco numeroso, forniscono una base preliminare per valutare l'efficacia delle terapie emergenti per il trattamento di pazienti pediatrici con LAM R/R.

P121

ABSTRACT WITHDRAWN.

P122

TOSSICITÀ CUTANEA NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA IN TERAPIA CON INIBITORI DELLE TIROSIN-CHINASI (TKI): ESPERIENZA DEL DIPARTIMENTO DI ONCO-EMATOLOGIA, TERAPIA CELLULARE E GENICA DELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ DI ROMA

M. Marinelli¹, J. Pianese², V.A. Dell'anna², A. Furno², E. Mariggio², L. Antonetti², A. Caroleo², F. Stocchi², V. Bertaina², V. Coletti², M. Romano², G. Colaci², A. Fichera³, C. Sogaro⁴, F. Fabozzi², R. Caruso², M.G. Cefalo², M. El Hachem⁵, A. Diociaiuti⁵, K. Girardi²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona*; *Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*, ²*Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*, ³*Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Università di Roma La Sapienza, Roma*; *Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*, ⁴*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*;

Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁵*Unità di Dermatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy*

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) è rara in età pediatrica e grazie all'introduzione degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) il trattamento e la prognosi sono cambiati drasticamente. I TKI sono dei farmaci caratterizzati da un buon profilo di sicurezza ma sono limitati gli studi in età pediatrica. Dal 2014 al 2024, 17 pazienti (pz) affetti da LMC sono stati seguiti presso il Dipartimento di Onco-ematologia, Terapia Cellulare e Genica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma: l'età mediana alla diagnosi è stata di 11 anni (4-17) e il trattamento in prima linea è stato effettuato con Imatinib (12 pz), Dasatinib (1 pz), Bosutinib (3 pz) e Ponatinib (1 pz). 11 su 17 pazienti hanno dovuto modificare il trattamento con TKI (Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib), in particolare per una risposta non ottimale al trattamento in 8 su 17 pz e per intolleranza in 3 su 17 pz. La tossicità cutanea è risultata comune nei pazienti in trattamento con Bosutinib e Ponatinib. Gli effetti collaterali, definiti secondo CTCAE v5.0, sono riportati di seguito: 5 su 8 pazienti in terapia con Bosutinib hanno presentato rash maculo-papulare G2 con un tempo mediano di insorgenza di 11 giorni (8-15) e durata mediana di 10 giorni (6-40). Nei pazienti in terapia con Ponatinib 1 su 9 pazienti ha sviluppato eczema G1 mentre 4 su 9 hanno presentato altre tossicità cutanee G2, quali pitiriasi rubra-like (2 pz) e dermatite ittiosiforme (2 pz), con un tempo mediano di insorgenza di 73 giorni (5-656) e durata mediana di 55 giorni (43-180). I pazienti hanno ricevuto trattamenti topici e nessuno ha necessitato di riduzione o sospensione del TKI. In conclusione, le manifestazioni dermatologiche da TKI osservate nei pazienti pediatrici con LMC sono sovrapponibili a quelle descritte in età adulta e non limitano la sicurezza ed efficacia del trattamento con TKI.

P123

UTILIZZO DEL POSACONAZOLO NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA PATOLOGIA ONCO-EMATOLOGICA: UNA SURVEY DEL GRUPPO DI LAVORO DI MALATTIE INFETTIVE DEL NETWORK AIEOP

L. Chiusaroli¹, M.G. Petris², A. Grasso³, M. Spadea⁴, M.V. Micheletti⁵, P. Gasperini⁶, M.R. D'Amico⁷, K. Perruccio⁸, A. Barone⁹, D. Onofrillo¹⁰, P. Muggeo¹¹, M. Faraci¹², S. Rinieri¹³, I. Liguoro¹⁴, A. Colombini¹⁵, F. Trevisan¹⁶, N. Giurici¹⁷, G. Boscarol¹⁸, L.P. Brescia¹⁹, A. Pancaldi²⁰, A. Marzollo², M. Gabelli², M. De Pieri¹, F. Compagno²¹, D. Donà¹, A. Biffi², S. Cesaro²²

¹*University Hospital of Padua, Division of Pediatric Infectious Diseases, Department for Woman's and Child's Health, Padua*, ²*University Hospital of Padua, Department for Woman's and Child's Health, Hematology and Oncology Unit, Padua*, ³*Department of Pediatric Hematology and Oncology, IRCCS Policlinico*

Sant'Orsola Malpighi, Bologna, ⁴Pediatric Onco-Hematology, Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Division, Regina Margherita Children's Hospital, Turin, ⁵Pediatric Hematology Oncology, Bone Marrow Transplant, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, ⁶Department of Pediatrics, Azienda Unità Sanitaria Locale di Rimini, ⁷BMT Unit, Department of Pediatric Hemato-Oncology, Santobono-Pausilipon Hospital, Napoli, ⁸Pediatric Oncology Hematology, Mother and Child Health Department, Santa Maria della Misericordia Hospital, Perugia, ⁹Pediatric Onco-Hematology, Azienda Ospedaliera di Parma Ospedali Riuniti, Parma, ¹⁰Pediatric Oncology Hematology, Civil Hospital Santo Spirito, Pescara, ¹¹Department of Pediatric Oncology and Hematology, University Hospital of Policlinico, Bari, ¹²Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, Department of Hematology and Oncology, IRCCS Institute G. Gaslini, Genova, ¹³DH Pediatric Oncology Hematology, University Hospital S. Anna, Ferrara, ¹⁴Division of Pediatrics, University Hospital of Udine, ¹⁵Department of Pediatrics, Fondazione MBBM - Ospedale San Gerardo, Monza, ¹⁶Pediatric Onco-Hematology Unit - AOU Meyer Firenze, ¹⁷Institute for Maternal and Child Health (IRCCS) Burlo Garofolo, UO Pediatric Hemato-Oncology, Trieste, ¹⁸Department of Pediatrics, Central Teaching Hospital Bolzano, ¹⁹Hemato-oncology Unit, SS Annunziata Hospital, Taranto, ²⁰Pediatric Oncology and Hematology Unit, Department of Medical and Surgical Sciences for Mother Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, ²¹Pediatric Hematology/Oncology Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ²²Pediatric Hematology Oncology, Department of Mother and Child, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

Il posaconazolo è un antifungino impiegato nelle infezioni fungine invasive (IFI) per il trattamento e la profilassi nei pazienti onco-ematologici, non ancora indicato per l'età <18 anni. I dati pediatrici di uso off-label o compassionevole mostrano un buon profilo di sicurezza e di efficacia. Obiettivo dell'indagine è di descrivere la pratica d'uso del posaconazolo nei centri AIEOP. Un questionario è stato sviluppato da una commissione del GdL Infezioni e Terapia di Supporto AIEOP e inviato ai referenti del GdL Infezioni dei Centri. Le risposte sono state raccolte e archiviate attraverso REDCAP. L'analisi è limitata ad una risposta per centro. 21/31 centri hanno risposto confermando disponibilità del farmaco. Le formulazioni disponibili sono la sospensione orale (76%), le compresse a rilascio ritardato (95%) e le fiale per infusione endovenosa (14%). Il 62% utilizza il posaconazolo in profilassi primaria in: ALL 38% (HR nel 33%, recidiva 28% e SR 38%); AML 38% (HR 52%, IR 42%, SR 38%); anemia aplastica 19%. Il 76% utilizza lo in profilassi secondaria dopo IFI possibile e l'81% dopo IFI probabile. La maggior parte dei centri non utilizza il posaconazolo in terapia empirica (95%), ma come terapia di seconda linea o salvataggio nelle IFI possibili e probabili (38% e 28%). In caso di IFI provata da *Aspergillus*, viene impiegato nel

47% come seconda linea o salvataggio e in combinata nel 47% per le IFI da *Mucor*. Nel 47% il dosaggio plasmatico è eseguito tra 5 e 7 giorni dall'avvio e ripetuto ogni due settimane in 10/21 centri dopo il raggiungimento del livello. In caso di evento avverso in corso di co-somministrazione con vincristina 10/21 centri sospendono il posaconazolo. L'indagine ha mostrato che l'utilizzo off-label del posaconazolo è abbastanza diffusa nei Centri AIEOP mentre l'impiego eterogeneo denota una variabilità nei criteri di scelta rispetto ad altre opzioni.

P124

VALUTAZIONE DEI PARAMETRI LABORATORISTICI ED ECOCARDIOGRAFICI IN UNA COORTE DI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA E CORRELAZIONE CON IL RISCHIO DI IPERTENSIONE ARTERIOSA

C. Ferrari¹, A. Manerba², G. Albrici³, E. Bertoni³, G. Carracchia³, C. D'Ippolito³, C. Gorio³, V. Pintabona³, R.F. Schumacher³, F. Porta³

¹Università degli Studi di Brescia, Facoltà di Medicina, Brescia, ²Cardiologia Pediatrica e delle Cardiopatie Congenite, Dipartimento di Cardiologia, ASST Spedali Civili Brescia, ³UOC Oncoematologia Pediatria e Trapianto di Midollo Osseo, ASST Spedali Civili Brescia, Italy

Introduzione: L'ipertensione arteriosa (IA) è una delle complicanze acute e croniche più frequenti nel trattamento della leucemia pediatrica; lo scopo di questo lavoro è stato di identificare fattori clinici, laboratoristici ed ecocardiografici che potessero correlare con lo sviluppo di ipertensione arteriosa in una coorte di pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA).

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 104 pazienti consecutivi tra novembre 2011 e marzo 2023 con diagnosi di LLA afferenti al nostro Centro; 60 pazienti trattati secondo Protocollo AIEOP-BFM ALL 2009, 28 secondo Protocollo AIEOP-BFM ALL 2017 e 16 secondo Protocollo LAL 2017 Osservazionale. Per ogni paziente sono stati rilevati parametri clinici, laboratoristici ed ecocardiografici in specifiche fasi del protocollo di trattamento, diversificate in base alla classe di rischio (esordio, G29, Reinduzione II per *medium/standard risk*; esordio, G29, Reinduzione III per *high risk*).

Risultati: Nel periodo di osservazione, il 30% dei pazienti ha sviluppato IA. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di IA riscontrati nella nostra popolazione di studio sono stati: classe di rischio di malattia elevato (HR vs SR/MR, *p value* 0,05), incremento dei valori di creatinina e riduzione del filtrato glomerulare (*p value* <0,05 indipendentemente dalla classe di rischio di malattia) e infine riduzione dei valori plasmatici di sodio (*p value* <0,05). Dalla valutazione dei parametri ecocardiografici non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa tra pazienti sottoposti a terapia antipertensiva e pazienti normotesi.

Conclusioni: La valutazione seriata dei parametri laboratoristici quali la funzionalità renale e gli ioni plasmatici può contribuire a identificare precocemente i pazienti a maggiore rischio di sviluppo di ipertensione arteriosa durante il trattamento chemioterapico per LLA; per tali pazienti può essere indicato un monitoraggio pressorio ed ecocardiografico più stretto in modo da prevenire possibili complicanze acute e sequele tardive.

P125

VALUTAZIONE DEL CONTRIBUTO DI VARIANTI GERMLINE NEI CANCER PREDISPOSING GENES NELLA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA ATTRAVERSO LA RIANALISI DI DATI DI WES

L.P. Bruno¹, F. Bonfiglio², L.R. Bettini³, D. Silvestri⁴, G. Fazio⁴, M. Capasso², G. Cazzaniga³

¹Department of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca, Monza, ²Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnologies, University of Naples Federico II - CEINGE Biotechnologie Avanzate Franco Salvatore, Naples, ³Department of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca, Monza, Italy-Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁴Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

La leucemia linfoblastica acuta è una condizione multifattoriale che interessa sia la popolazione adulta che pediatrica. La stratificazione del rischio basata sulla caratterizzazione genetica e biologica del paziente ha incrementato fino al 90% la sopravvivenza alla ALL, affinando le terapie basate sulla risposta ai trattamenti. Tuttavia, la prognosi rimane sfavorevole nei sottogruppi di ALL ed ulteriori ricerche sono necessarie per aumentare la sopravvivenza, per limitare gli effetti collaterali e la chemioresistenza. L'identificazione di nuove varianti germline potrebbe aiutare a definire nuovi sottotipi leucemici e fornire nuovi markers prognostici e targets per la medicina di precisione. Abbiamo eseguito la rianalisi di dati di WES a partire dal DNA di midollo di osseo di una serie consecutiva di 200 bambini affetti da ALL diagnosticati a Monza dal 2016 al 2023. Abbiamo riscontrato 53 germline PVs/LPVs in 371 cancer predisposing genes (GPC) nel 23,50% dei pazienti. RAD50, ATM, SERPINA1, MUTYH, PRKN, PRDM9 sono stati i geni più mutati e abbiamo riportato per la prima volta mutazioni in TYR, un gene dell'albinismo associato a melanoma. Abbiamo identificato un eccesso di portatori di varianti in SBDS (in particolare c.258+2T>C). Abbiamo trovato 105 PVs in nuovi geni candidati implicati nella leucemogenesi e nella progressione tumorale. Nella maggior parte dei pazienti abbiamo trovato più varianti, confermando come il rischio di ALL sia correlato all'effetto cumulativo di più varianti. Nonostante il numero limitato, la presenza di varianti nei GPCs non sembra peggiorare la risposta clinica al prednisone od impattare la stratificazione del rischio. I nostri risultati preliminari indicano che il contributo delle varianti germline nella

patogenesi della ALL sia più alto che in passato, probabilmente a causa della mancata ricerca di diversi GPCs. Ulteriori studi sono necessari per esplorare la ricorrenza tumorale familiare, il ruolo dei geni candidati nella patogenesi della ALL e per valutare l'impatto di queste mutazioni sulla risposta ai trattamenti.

P126

VALUTAZIONE DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA ALLA FINE DELL'INDUZIONE IA NELLE LEUCEMIE LINFOBLASTICHE ACUTE PEDIATRICHE: CONFRONTO FLOW VERSUS PCR NELLA COORTE AIEOP DEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009

E. Varotto¹, P. Scarparo¹, D. Silvestri², G. Fazio², G. Gaipa², N. Bertorello³, L. Lo Nigro⁴, R. Parasole⁵, M.C. Putti¹, A. Biffi¹, F. Locatelli⁶, M.G. Valsecchi⁷, A. Biondi⁸, C. Rizzari⁸, V. Conter⁸, G. Cazzaniga⁷, B. Buldini¹

¹Oncoematologia Pediatrica, DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale-Università Padova, ²Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³SC Oncoematologia Pediatrica, Presidio Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ⁴Centro di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico G. Rodolico-San Marco, Catania, ⁵Ematologia ed Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁶Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁷Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano, ⁸Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Razionale: La malattia residua minima (MRM) è il principale fattore prognostico per la stratificazione in gruppi terapeutici nelle leucemie linfoblastiche acute pediatriche (pLLA). La determinazione mediante PCR quantitativa (qPCR) dei riarrangiamenti clonali dei geni delle immunoglobuline/recettori-T è la metodica elettiva alla fine dell'Induzione IA (G33), ma non è sempre eseguibile (campione non analizzabile/ridotta sensibilità). E' pertanto fondamentale confermarne la concordanza con il dato citofluorimetrico (CFM).

Obiettivo: Valutazione retrospettiva della concordanza tra CFM-MRM e qPCR-MRM al G33 nelle pLLA della coorte AIEOP.

Campioni inclusi: Pazienti con prima diagnosi di pLLA arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 in Italia (01.10.2010-28.02.2017); disponibilità del dato CFM-MRM-G33.

Metodi: Esecuzione di CFM-MRM e qPCR-MRM nei laboratori di centralizzazione nazionale (Padova/Monza) mediante procedure standardizzate.

Risultati: La CFM-MRM-G33 è stata eseguita in 1323/2052 (65%) nuove diagnosi di pLLA, di cui 1146 (87%) di linea B e 177(13%) di linea T. Non

sono emerse differenze nelle caratteristiche clinico-biologiche alla diagnosi, risposta alla terapia e prognosi tra i pazienti con e senza dato di CFM-MRM-G33. Nelle B-pLLA, la CFM-MRM-G33 è risultata <0,05%, 0,05-<0,5%, 0,5-<5,0% e ≥5,0% rispettivamente in 1031 (90%), 73 (6,4%), 28(2,4%) e 14 (1,2%) casi. Nelle T-pLLA, la CFM-MRM-G33 ha mostrato un'attesa ridotta risposta all'Induzione IA [<0,05%, 0,05-<0,5%, 0,5-<5,0% e ≥5,0% rispettivamente in 132 (90%), 7 (3,9%), 15 (8,5%) e 23 (13,0%) casi]. CFM-MRM<0,05% è risultata associata a migliore prognosi (EFS-5 anni: 84% vs ≤65%). Il confronto CFM/qPCR-MRM è stato eseguito in 1241/1323 casi con qPCR-MRM disponibile. Le metodiche sono risultate concordanti in 1108/1241(89,3%) casi, con migliore concordanza nelle B-pLLA (995/1094, 91,0%) rispetto alle T-pLLA (114/148, 77,0%).

Conclusioni: La CFM-MRM-G33 è risultata altamente concordante con la qPCR/MRM. Pertanto, la CFM-MRM può consistentemente sostituire la qPCR-MRM, se non disponibile, per l'assegnazione del gruppo di rischio e la determinazione dell'intensità terapeutica, inclusa l'eventuale indicazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

P127

VENETOCLAX ED AZACITIDINA NELLE PATOLOGIE MIELOIDI PEDIATRICHE: L'ESPERIENZA AIEOP

F. Baccelli¹, D. Leardini¹, G. Pagano¹, S. Cerasi¹, E. Muratore¹, F. Gottardi¹, F. Vendemini², A. Digangi³, M. Becilli⁴, M. Lodi⁴, M. Tumino⁵, G. Beneduce⁶, F. Saglio⁷, A. Prete¹, R. Masetti¹, F. Locatelli⁴

¹IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna,

²Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza,

³Università di Pisa, ⁴IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁵Università di Padova, ⁶AORN

Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁷Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione: I risultati degli studi pediatrici sull'utilizzo di venetoclax ed azacitidina (VEN-AZA) sono incoraggianti ma ad oggi limitati.

Metodi: Riportiamo una analisi retrospettiva multicentrica condotta in pazienti ≤21 anni di età con LAM refrattaria/recidivata (r/rAML), secondaria a terapia citotossica (t-MDS/AML) o mielodisplasia con incremento di blasti (MDS-EB) che hanno ricevuto VEN-AZA, presso i centri AIEOP. La risposta è stata considerata completa (CR), parziale (PR) o assente (NR) se la percentuale di blasti a fine terapia risultava ≤5%, 5-20%, o ≥20%.

Risultati: Trenta pazienti con età mediana di 9 anni (1-20) e diagnosi di MDS-EB (4), r/rAML (19), and t-MDS/AML (7), hanno ricevuto 2 cicli mediani di VEN-AZA (1-7). Tutti i pazienti hanno ricevuto azacitidina 75 mg/mq/die per 7 giorni. Venetoclax è stato somministrato a una dose mediana di 360 mg/mq/die per una

durata di 28, 21 o 14 giorni rispettivamente in 22, 6 e 2 pazienti. In due casi, venetoclax è stato interrotto precocemente dopo 9 e 14 giorni per pancytopenia severa e infezione fungina. Il tasso di risposta complessivo è risultato del 60%, di cui CR in 11 pazienti (37%). Sono state riportate 11 (37%) NR. La risposta è stata rispettivamente del 75% e del 71% nelle MDS-EB e t-MDS/AML. I due pazienti con duplicazioni di UBTF hanno risposto completamente, mentre nelle 8 r/rAML con riarrangiamenti KMT2A sono state riportate 4 CR e 2 PR. Dodici pazienti sono stati sottoposti a TCSE allogenico dopo una mediana di 101 (17-183) giorni dall'inizio della terapia. Con un follow-up mediano di 211 (32-886) giorni, la OS stimata a 30 mesi è stata del 32%±12 nell'intera coorte e 60%±18 nei pazienti trapiantati.

Conclusioni: VEN-AZA si conferma una terapia bridge efficace con buon profilo di sicurezza nelle patologie mieloidi pediatriche, con risultati particolarmente promettenti nelle MDS-EB e in presenza di specifiche alterazioni genetiche.

P128

A PENSAR MALE... A VOLTE SI SBAGLIA!

G. Basile¹, P. Giordano¹, M. Buono¹, L.P. Brescia¹, V. Cecinati¹

¹Ospedale SS. Annunziata, Taranto, Italy

Introduzione: Il Parvovirus B19 è responsabile dell'eritema infettivo, tipico nei bambini, con tropismo per le cellule staminali ematopoietiche. È causa maggiore (70-80%) di crisi aplastica nei soggetti con disordini diseritropoietici ereditari, come la talassemia: patologia ematologica ereditaria causata da un deficit nella produzione delle catene globiniche.

Caso clinico: Un bambino di 5 anni, giunge alla nostra osservazione per pallore cutaneo, astenia e febbre da un mese (max TC 38.5°). In anamnesi familiare trait-beta talassemico noto nei genitori e nel fratello maggiore. All'esame obiettivo: pallore cutaneo e mucosale, soffio sistolico 2/6, splenomegalia a 2 cm dall'arco e micropoliadenia laterocervicale bilaterale. Gli esami mostravano neutropenia (480 el/mmc), anemia microcitica marcata (Hb 5.4 mg/dl) con iporeticolocitemia e normale assetto marziale e piastrinopenia (102000 el/mmc). All'elettroforesi dell'emoglobina riscontro di HbA2 4%. Lo striscio periferico mostrava emazie anisomicro-poichilocitiche, rari schistociti, emazie a bersaglio e a lacrima e neutrofilii ipersegmentati. In considerazione della pancytopenia, veniva sottoposto ad aspirato midollare e biopsia osteo-midollare che escludevano la presenza di blasti. Valutazione infettivologica estesa negativa, a parte positività per Parvovirus B19 (IgM>48; IgG negative). Successivamente, eseguiva test genetico urgente per mutazioni delle catene globiniche, con riscontro di eterozigosi composta delle mutazioni beta0 IVS 1.1 G>A/ beta+ 1.6 T>C. Si poneva diagnosi di aplasia midollare secondaria ad infezione da parvovirus B19 in Talassemia Major. Nel corso della

degenza, il paziente era sottoposto a due trasfusioni di emazie concentrate e ad integrazione vitaminica con folati e B12 con progressivo miglioramento clinico e laboratoristico.

Conclusioni: Nelle pancitopenie è importante eseguire una buona diagnostica differenziale, escludendo le cause maligne con uno striscio periferico e il prelievo di sangue midollare, considerando possibili cause benigne: infezioni e diseritropoiesi. In questo caso la chiave di volta dell'iter diagnostico è stato lo striscio periferico che ha orientato la diagnostica verso un quadro di beta talassemia major.

P129

APPROCCIO CHEMIO-FREE IN RECIDIVA DI LLA PH+: REPORT DI DUE CASI

E. Scisci¹, R. Angarano², F. Pignataro¹, V.F. Brindicci¹, A. Cafforio¹, P. Muggeo², M. Grassi², M. Cervellera², R.M. Daniele², N. Santoro²

¹UOC di Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, ²UOC di Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico di Bari, Italy

La prognosi della leucemia linfoblastica acuta Philadelphia positiva (LLA Ph+), è nettamente migliorata dopo l'introduzione di farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) associati alla chemioterapia convenzionale, con il raggiungimento di remissione di malattia e sopravvivenza prolungate, seppur con importanti effetti tossici e rischio di recidiva del 30-35%. Il trattamento della recidiva di malattia rappresenta tuttora ancora una sfida. Il blinatumomab, anticorpo monoclonale murino BiTE (bi-specific T-cell engagers), anti-CD19/CD3, è indicato in età pediatrica nel trattamento delle LLA adesso anche in prima linea. Presentiamo due casi di recidiva di LLA Ph+ trattati presso il nostro centro tra il 2018 e il 2023 con un approccio chemo-free per l'induzione della seconda remissione, consolidata con trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT). Michele, 16 anni, raggiunge la remissione completa (RC) dopo trattamento secondo protocollo EsPhALL 2017, presenta recidiva combinata (SNC e midollo) a 7 mesi dallo stop therapy. Francesco, 3 anni, rimane invece in RC per quasi due anni, presentando al ventunesimo mese recidiva midollare. Alla luce delle evidenze scientifiche sull'approccio chemo-free nei casi di recidiva di LLA nell'adulto, decidiamo di reindurre i due pazienti con Blinatumomab (2 cicli di 28 giorni a dosaggio standard), desametasone (10 mg/mq per 5 giorni, poi scalo) e TKI di 2° generazione (Dasatinib secondo dosaggio pro/kg ogni giorno continuativamente). Per consolidare la RC raggiunta, Michele e Francesco sono stati sottoposti a HSCT da donatore familiare HLA compatibile. Entrambi non hanno presentato complicanze di rilievo, probabilmente anche per il minor carico di tossicità ricevuto durante la reinduzione della remissione. In letteratura i casi pediatri-

ci trattati con questo tipo di approccio in recidiva sono limitatissimi. Presentiamo un approccio terapeutico innovativo ed efficace, ma soprattutto gravato da minori complicanze ed effetti tossici rispetto alla chemioterapia tradizionale.

P130

CASE REPORT: INFEZIONE FUNGINA CEREbraLE DA SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE

C. Garonzi¹, G. Caddeo¹, E. Bonetti¹, M. Chinello¹, M.P. Esposto¹, V. Pezzella¹, V. Vitale¹, A. Zaccaron¹, S. Cesaro¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Ospedale della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

Abstract: Un paziente di 5 anni affetto da malattia granulomatosa cronica, caratterizzata da linfadenopatie multiple e infezioni ricorrenti da micobatteri e cocchi gram positivi, veniva sottoposto a duplice trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) da donatore da registro (compatibilità HLA 7/8). Il primo TCSE è stato complicato da rigetto primario con febbre prolungata (dal giorno +3 al +47 post-TCSE), trattata con antibiotico terapia ed Ambisome. Durante l'aplasia comparso di raccolte ascessuali a livello del ginocchio (g. +34) e parasternale (g. +40). Dal drenaggio di quest'ultima lesione (g. +60) veniva isolato il fungo *Scedosporium apiospermum*, trattato con Voriconazolo, sulla base dell'antimicogramma. Al g. +80 il paziente eseguiva un secondo TCSE complicato da malattia veno-occlusiva epatica e graft-versus-host-disease cutanea. Attecchimento per neutrofili dal g. +29 post-2° TCSE. Al g. +105 post-2° TCSE, ricovero per febbre, cefalea e alterazione della coscienza. Gli esami TAC/RMN mostravano plurime formazioni ascessuali cerebrali cortico-sottocorticali bilaterali con BD-Glucano sierico positivo. Nell'ipotesi di una probabile micosi riprendeva terapia con voriconazolo e micafungina in aggiunta all'antibiotico terapia. Il voriconazolo è stato sostituito da posaconazolo dal g. +118 al g. +139 per sospetta tossicità gastroenterica. Nonostante un iniziale miglioramento clinico, il paziente aveva una progressiva compromissione neurologica con idrocefalo triventricolare e necessità di derivazione ventricolare esterna (g. +141). L'esame del liquor mostrava la positività per *Scedosporium apiospermum*. Nonostante la sospensione della terapia steroidea e la sostituzione di micafungina con Amfotericina-B, il paziente sviluppava edema cerebrale con erniazione uncale e morte (g. +193). In conclusione, le infezioni fungine invasive da muffe non aspergillari, come *Scedosporium spp*, sono un problema globale emergente di questi ultimi anni, gravate da un'elevata morbidità e mortalità, specialmente nei soggetti sottoposti a TCSE, nonostante la disponibilità di farmaci antifungini efficaci.

P131
**CASO CLINICO DI MELANOMA DI ALTO GRADO
NON METASTATICO IN ADOLESCENTE:
APPROCCIO DIAGNOSTICO E MANAGEMENT
TERAPEUTICO**

I. Ferri¹, S. Cardellicchio¹, A. Tamburini¹, F. Trevisan¹,
F. Carra¹, I. Trambusti¹, E. Sieni¹, A. Tondo¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Azienda Ospedaliera
Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Il melanoma in età pediatrica è raro, costituendo il 2% dei tumori sotto i 20 anni; la sua incidenza negli adolescenti sta però incrementando. L'approccio terapeutico prevede per il basso grado (I e II) resezione chirurgica con sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 98% e del 90%. Per gli stadi III (coinvolgimento linfonodale) e IV (metastatico), per il rischio di recidiva dopo resezione, è prevista terapia adiuvante di consolidamento. Il National Comprehensive Cancer Network definisce i melanomi degli adolescenti/giovani adulti simili a quelli dell'età adulta; pertanto, raccomanda lo stesso approccio terapeutico. L'introduzione di terapie adiuvanti efficaci nei melanomi di alto grado è supportata dal recente utilizzo nell'ambito dei metastatici di immunoterapia, ipilimumab (anti-CTLA4), pembrolizumab e nivolumab (anti-PD1) e, nei BRAFmutati, di terapia target (BRAF+MEK inibitori). E, maschio di 14 anni, presenta melanoma retroauricolare stadio IIIB (ottava classificazione AJCC), sottoposto a resezione chirurgica, con mutazione BRAF V600E. Padre con storia di melanoma di basso grado. Dalla revisione della letteratura, abbiamo individuato tre studi, includenti lo stadio di E: - COMBI-AD: stadio III, BRAF V600E/V600K mutati. Ad un braccio erano somministrati DABRAFENIB+TRAMETINIB, all'altro placebo. A 5 anni la percentuale di pazienti vivi senza recidiva (EFS) era 52% nel primo gruppo e 36% nel placebo. - EORTC1325/KEYNOTE-054: stadio III, BRAF mutati e no. Ad un braccio veniva somministrato PEMBROLIZUMAB, all'altro placebo. A 5 anni l'EFS era rispettivamente 55,4% e 38,3%. - CheckMate 238: stadi III/IV, BRAF mutati e no. Ad un braccio viene somministrato NIVOLUMAB all'altro IPILIMUMAB. A 5 anni l'EFS è rispettivamente 50% e 39%. Le tossicità nella terapia target sono più frequenti ma reversibili; meno frequenti nell'immunoterapia, ove si segnala possibile endocrinopatia irreversibile. Le alternative terapeutiche per E sono: terapia target combinata orale/quotidiana o immunoterapia infusione non quotidiana. Tenendo conto delle necessità del paziente/familiari è stato scelto nivolumab ogni 4 settimane.

P132
**CONSIDERAZIONI SU UN CASO DI HLH
FAMILIARE (FHLH) REFRATTARIA:
OTTIMIZZAZIONE DELLA BRIDGE THERAPY
E DEL CONDIZIONAMENTO**

L. Rossini¹, A. Marzollo², S. Rinieri³, D. De Padova³,
A. Biffi¹, A. Todesco²

¹Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche e Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino Azienda Ospedaliera di Padova, ²Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche Azienda Ospedaliera di Padova, ³DH Oncoematologia Pediatrica AOU S. Anna, Ferrara, Italy

Nella cura della fHLH il TCSE è mandatorio. La tempistica è spesso difficile, considerando lo stato della malattia, le condizioni del paziente e la disponibilità del donatore. La bridge therapy dovrebbe ottenere un rapido controllo della malattia con il minor impatto sulle condizioni del paziente. I protocolli HLH94/2004 determinano la remissione nella maggioranza dei pazienti; tuttavia, le riattivazioni sono frequenti e alcuni pazienti sono resistenti, necessitando di terapie di salvataggio per procedere con il TCSE rapidamente, anche senza la remissione. Lattante di 4mesi con FHL2 associata ad EBV,SNC negativo. Avviato protocollo HLH-94, acyclovir e HD-Ig con remissione. Alla week 9 riattivazione sistemica e cerebrale associata a riattivazione di EBV, trattata con massimizzazione dello steroide, rachicentesi terapeutiche, shift da ciclosporina a Ruxolitinib fino a 10 mgx2/die, due Rituximab, successiva aggiunta di pulses dexametassone/VP16. Successiva relativa stabilità interrotta da eventi infettivi settici. Nell'attesa del donatore, nuova riattivazione di malattia EBV-negativa, SNC negativo, di difficile controllo. Veniva associato Emapalumab da 6 mg/kg bisettimanale a 10 mg/kg ogni 2 giorni, con risposta di brevissima durata. Si procedeva pertanto a TCSE in corso di flare di malattia, personalizzando il regime preparatorio: ATG frontline 5 mg/kg/die dal g-12 al g-10, ottenendo il controllo della malattia, 2,5 mg/kg per profilassi GvHD il g-3; Busulfano+Fludarabina adattato ai dosaggi ematici; pulses steroide, Ruxolitinib fino al g-5, Emapalumab sino all'attecchimento dei polimorfonucleati (g+13); ciclosporina e MTX di immunoprofilassi. Somministrate HPC-A MUD9/10 femmina, 4,6x10⁸ TNC/kg, 10,1x10⁶ CD34+cells/kg. D/R EBV+/+, CMV+/+. A 9 mesi dal TCSE, attecchimento stabile con chimerismo 100% donatore, non GvHD. Nei pazienti resistenti/refrattari sono cruciali terapia rescue e trattamento di eventuali triggers, per portare i pazienti al TCSE il prima possibile e con il minore carico di infiammazione. La nostra paziente, refrattaria a multiple terapie di salvataggio, ha risposto all'utilizzo personalizzato delle ATG peri-TCSE, proseguendo comunque la terapia target fino all'attecchimento.

P133
**DEFICIT DI FOSFOMANNOMUTASI 2
(PMM2-CDG): IL RUOLO EMERGENTE DELLA
GLICOSILAZIONE NELL'IMMUNITÀ**

F. Guerra¹, S. Barzaghi², V. Crescitelli², R. Pretese²,
S. Gasperini², A. Biondi¹, G. Lucchini², F. Saettini³

¹Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano,

²Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Presentiamo il caso di un bambino di 25 mesi affetto da Deficit di Fosfomannomutasi 2 (PMM2-CDG) causato da eterozigosi composta in PMM2 (c.422G>A: p.Arg141His;c.667G>A;p.Asp223Asn). Dalla nascita ha presentato anemia microcitica (Hb 8-9 g/dl, MCV 68-71 fl) e, dall'età di 10 mesi, piastrinopenia (PLT 50.000-110.000/mmc). A 20 mesi di vita il quadro ematologico è evoluto a citopenia trilineare (GB 2700-4000/mmc, N 900-1100/mmc, L 1400-1900) aggravata da ricorrenze infettive (gastroenteriti, sepsi CVC-relata da *Enterobacter Cloacae*). La caratterizzazione immunologica ha evidenziato linfopenia con CD3+, CD4+ e CD8+ <2DS per età, e deficit isolato di IgM (32 mg/dl). La glicosilazione comporta l'aggiunta di una catena glucidica ad un aminoacido o ad un lipide. Mutazioni in PMM2, più comune patologia congenita della N-glicosilazione, comportano ridotta conversione di mannosio-6-fosfato in mannosio-1-fosfato e bassi livelli di GDP-mannosio, essenziale per l'aggiunta di catene glucidiche alle proteine. I glicani svolgono un ruolo cruciale nella risposta immunitaria, mediando *signalling*, immunogenicità e *crosstalk* immunitario. Immunoglobuline, molecole di adesione, Pattern Recognition Receptors (PRRs), complemento, citochine, chemochine e (molti dei loro) recettori risultano fortemente regolati dalla glicosilazione. Il 10% dei pazienti affetti da PMM2-CDG presenta manifestazioni immuno-ematologiche solo parzialmente caratterizzate e circa un terzo di essi ha genotipo c.422G>A. Il 40% presenta infezioni respiratorie o gastrointestinali ricorrenti. Le indagini immunologiche possono evidenziare neutropenia, linfopenia, deficit T, aumento NK, monocitosi, ridotta chemiotassi dei neutrofili, ipogammaglobulinemia (ridotti livelli di IgGAM), incremento dei livelli di IL-2, IL-4, IL-8, IL-10. La profilassi antibiotica o terapia sostitutiva con immunoglobuline può essere indicata. Non sono al momento segnalate evoluzioni in senso mielodisplastico. Il nostro caso esemplifica le manifestazioni ematologiche di questa rara patologia. In considerazione del recente riconoscimento di 11 sottotipi di CDG da parte dell'*International Union of Immunological Societies* all'interno della classificazione degli errori innati dell'immunità, comprendere e meglio caratterizzare l'impatto immunologico di PMM2-CDG risulta essenziale.

P134

DESCRIZIONE DI UN CASO DI NEUROBLASTOMA PELVICO IN UNA PAZIENTE ADULTA

F. Carra¹, G. Calise², R. Luskch³, M. Fiore⁴, G. Cangemi⁵, F. Roviello⁶, A. Perrone⁷, D. Greto⁸, I. Desideri⁹, A. Tondo¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, ²Università degli Studi di Firenze, ³Unità Oncologia Pediatrica, Dipartimento Oncologia Medica e Ematologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori, Milano, ⁴Servizio Sarcoma, Dipartimento di Chirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁵Cromatografia e Sezione Spettrometria di Massa, Laboratorio Centrale di Analisi, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Unità di Chirurgia generale e Chirurgia Oncologica, Università di Siena, ⁷Unità di Radiologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, ⁸Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, ⁹Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche 'Mario Serio', Università di Firenze, Italy

Introduzione: Negli adolescenti e negli adulti il neuroblastoma è una malattia estremamente rara, indolente e a prognosi sfavorevole. In letteratura i dati scientifici fruibili circa il comportamento e le caratteristiche istologiche e biomolecolari del neuroblastoma in età adulta sono scarsi. Descriviamo il caso di una paziente adulta con neuroblastoma pelvico.

Caso clinico: F, donna di 42 anni, con storia di stipsi da due mesi e amenorrea secondaria, accedeva al Pronto Soccorso per lombalgia acuta. La TC addome con mdc eseguita in urgenza evidenziava una estesa massa retroperitoneale (22x25x20 cm) occupante l'emiaddome inferiore, con dislocazione dell'asse iliaco-femorale destro, dell'uretere e delle anse intestinali. L'analisi di acido vanilmandelico (VAM) su urine risultava patologica. L'istologia da agobiopsia ecoguidata transcutanea confermava neuroblastoma pelvico localmente avanzato, L2 con assenza amplificazione NMYC. La stadiazione di malattia non mostrava altre sedi coinvolte, in particolare, il mieloaspirato e BOM negativi in doppia sede. Alla RM WB e alla Scintigrafia I131MIBG non vi erano segni di interessamento scheletrico, né dei tessuti molli o altri organi. Non eseguita CGH. Profilo catecolaminergico urinario completo: prognosticamente sfavorevole. Viene proposto il seguente iter: chemioterapia neoadiuvante con 2 cicli carboplatino-etoposide e 2 cicli con vincristina-ciclofosfamide-doxorubicina, rivalutazione strumentale di malattia per valutare timing chirurgico. Dose intensity adattata all'adulto (AUC per carboplatino). Al momento la paziente ha tollerato bene i primi 2 cicli chemioterapici e lamenta saltuaria addominalgia.

Conclusioni: La descrizione di questo caso clinico sottolinea l'estrema rarità ed il complesso management del neuroblastoma negli adulti. Non esiste un consensus sul trattamento del neuroblastoma nella popolazione adulta: le opzioni terapeutiche prevedono chemioterapia, chirurgia, radioterapia con una probabilità di guarigione senza dubbio più bassa rispetto alla popolazione pediatrica in qualsiasi stadio di malattia.

P135

DISORDINE LINFOPROLIFERATIVO A CELLULE B PERIFERICHE POLIMORFO (POLY-B-LPD) IN PAZIENTE CON HLH FAMILIARE (FHLH): CARATTERISTICHE E IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

B. Rossi¹, M. Pizzi², M.C. Putti¹, M. Pillon¹, G. Mognato³, L.M. Antoniello³, A. Biffi¹, M. Tumino¹, A. Todesco¹

¹Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche del Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino Azienda Ospedale Università, Padova, ²UOC di Anatomia Patologica del Dipartimento di Medicina Azienda Ospedale Università, Padova, ³Unità di Chirurgia Pediatrica del Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino Azienda Ospedale Università, Padova, Italy

I disordini linfoproliferativi polimorfi (poly-B-LPDs, secondo WHO-HAEM5), si correlano a diverse condizioni di immunodeficienza/disregolazione, prevalentemente EBV-correlate. La precisa caratterizzazione istologica influisce sul trattamento. Descriviamo una lattante di 4 mesi con emofagocitosi familiare (fHLH), da variante in omozigosi del gene PRF1 c.1189C>T e in eterozigosi di MUNC13, refrattaria ai trattamenti (HLH2004, Ruxolitinib, Emapalumab), sottoposta ad alloTCSE 7 mesi dopo la diagnosi. All'esordio e alla prima riattivazione la malattia era associata ad EBV, che ha risposto a HD-Ig e Rituximab. Un mese prima dell'alloTCSE, in corso di flair di malattia, una TAC toraco-addominale, eseguita per escludere infezioni, evidenziava tessuto ipodenso alla radice del mesentero, compatibile con adenomesenterite con linfonodi compressi dall'epato-splenomegalia HLH-correlata, senza altre linfadenopatie; EBV-DNA negativo nel plasma. Al giorno +7 dall'alloTCSE, una TAC addome ripetuta per vomiti biliari mostrava persistenza della lesione, complicata da perforazione intestinale con necessità di intervento chirurgico. La valutazione istologica di mesentero, intestino e linfonodi evidenziava infiltrato linfoide polimorfo a pattern di crescita diffuso e perivascolare, costituito da blasti di grande taglia, elementi sternbergoidi, linfociti maturi e plasmacellule; CD20 e CD79a erano positivi in cellule B di piccola e grande taglia, mentre MUM1 era espresso nelle plasmacellule, nei linfociti plasmacitoidi e nei blasti di grande taglia; l'ibridazione *in situ* per EBV (EBER) era positiva in linfociti di piccola e di grande taglia; ki67 elevato (70%). Il quadro istologico deponeva per poly-B-LPD, EBV-positivo, secondario a verosimile immunodeficienza. Un trattamento con otto dosi di Rituximab settimanale ha portato alla remissione. Pur non potendo escludere un possibile nesso causale con l'immunodepressione iatrogena, a nostra conoscenza questo è il primo caso di poly-B-LPD in fHLH. È importante considerare la diagnosi di poly-B-LPD nei pazienti con fHLH, in particolare anche solo transitoriamente EBV-positivi. La caratte-

rizzazione istologica permette un trattamento conservativo, utile soprattutto in pazienti pesantemente trattati e in condizioni cliniche critiche.

P136

EFFICACIA DELL'ASPIRINA NEL TRATTAMENTO DI UN CASO DI EMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIIFORME DEL GLUTEO, REFRATTARIO AD ALTRE TERAPIE

A. Petrone¹, F. De Corti², L. Gazzola¹, L. Meneghello¹, P. Soloni¹, G. Bisogno³

¹UOM Pediatria, Ospedale SChiera, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento, ²UOC Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova, ³UOC di Oncoematologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università di Padova, Italy

Neonato con massa vascolarizzata coinvolgente i muscoli gluteo e piriforme di sinistra e presenza del fenomeno di Kasabach Merrith (KMF): Diagnosi biotipica di emangioendotelioma kaposiforme (EK). Avviata terapia con Prednisone e Rapamicina, con controllo di KMF ma crescita lenta persistente. All'età di 10 mesi si effettua una embolizzazione della lesione con riduzione del segnale vascolare e temporaneo arresto della crescita, in assenza di KMF. Sospensione della terapia steroidea dopo undici mesi, e poco dopo anche della Rapamicina per sviluppo di importante linfedema degli arti inferiori, possibile complicanza. Dopo sei mesi di stabilità senza terapia, si osservava ripresa di KMF e ricrescita della lesione. Veniva quindi posizionato cvc e iniziata Vincristina ev, inizialmente settimanale poi a intervalli crescenti, e ripresa terapia steroidea orale, prima continuativa poi a pulse assieme alla Vincristina, ottenendosi controllo del KMF e della crescita. Eseguita una seconda embolizzazione, con parziale beneficio. Dopo dieci mesi di terapia con Vincristina e Prednisone e dopo due sepsi cvc correlate, con lesione stabile 9.5x5x7cm all'eco, in assenza di KMF, si decideva di sospendere il trattamento, mantenendo sorveglianza clinica e strumentale. In assenza di KMF si osservava lenta crescita della lesione sino a 15x10x4.5 cm all'età di tre anni, con compromissione estetica, della posizione seduta, dismetria posizionale degli arti inferiori, cute soprastante calda, violacea con capillari in evidenza. In ottobre 2022 (età 46 mesi) iniziato tentativo di terapia con sola Aspirina 6 mg/Kg/d, osservandosi rapido "raffreddamento" della lesione: dopo diciannove mesi di terapia continuativa, senza alcuna tossicità osservata e senza KMF, la lesione misura all'eco 7,5x5,5 x2,5 cm, assenti segnali vascolari, nessuna difficoltà di seduta, normale deambulazione, quasi normalizzata la cute soprastante.

Conclusioni: La nostra esperienza, pur necessitando conferma in serie più numerose, identifica l'acido acetilsalicilico come farmaco utile in caso di EK refrattario ai trattamenti standard.

P137**ELEVATA ETEROGENEITÀ GENETICA E FENOTIPICA CON PENETRANZA INTRA E INTER-FAMILIARE VARIABILE NELLA SINDROME DI LI-FRAUMENI**

D. Colombo¹, M. Salvi¹, C. Pellegrinelli¹, E. Mariani¹, F. Bruni², L. Cavalleri², S.I. Tripodi², C. Foglia², M. Provenzi²

¹Università degli Studi di Milano-Bicocca Milano, ²OUS Oncologia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo, Italy

La S.di Li-Fraumeni è determinata da oltre 150 differenti alterazioni del gene TP53 e caratterizzata da elevata eterogeneità fenotipica con penetranza intra e interfamiliare variabile. E, a 2 anni di età, ha sviluppato un rhabdomyosarcoma embrionale del gluteo sinistro, trattato secondo protocollo EpSSG RMS 2005, gruppo HR per dimensioni e sede anatomica. Dopo la chemioterapia neoadiuvante è stato sottoposto ad exeresi chirurgica radicale: l'esame istologico ha mostrato anaplasia diffusa. Il trattamento è proseguito con chemio-radioterapia adiuvante. L'esito delle analisi genetiche per cancer predisposing syndrome è risultato positivo per mutazione M237K in TP53, germline per parte paterna. Il padre non ha al momento storia oncologica. All'età di 15 anni E. ha sviluppato un osteosarcoma condroblastico ad alto grado, insorto all'interno del campo di irradiazione del pregresso rhabdomyosarcoma. A. all'età di 6 anni, per riscontro di citopenia bilineare ed epatosplenomegalia, ha ricevuto diagnosi di leucemia linfoblastica acuta B ipodiploide, trattata secondo protocollo AIEOP LLA 2009, braccio HR. Poiché il padre era deceduto all'età di 30 anni per LLA-B e vista la presenza di ipodiploidia, A. è stata sottoposta ad indagini genetiche, risultate positive per mutazione R237K germline per parte paterna. All'età di 18 anni A. permane in CR1, non ha sviluppato nuove neoplasie, ma lo zio paterno all'età di 30 anni ha avuto diagnosi di melanoma. Questa eterogeneità fenotipica e penetranza giustifica ampiamente la necessità dopo la diagnosi di intraprendere precocemente un percorso di screening che si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità e che necessariamente deve essere esteso verso molteplici forme neoplastiche.

P138**EMOCROMATOSI EREDITARIA E DIAGNOSI PRECOCE: DESCRIZIONE DI UN CASO**

D. Rizzo¹, A. Cocciolo¹, P. Tarantino², A. Tornesello¹

¹Oncoematologia Pediatrica PO Vito Fazzi, Lecce, ²Genetica Medica PO Vito Fazzi, Lecce, Italy

L'emocromatosi ereditaria è una patologia a trasmissione autosomica recessiva causata da un deficit di epcidina con conseguente accumulo sistemico di ferro. Sono descritte quattro forme in relazione alla specifica mutazione genetica. La forma più frequente è la forma di

tipo 1 (emocromatosi HFE-correlata). E' caratterizzata da un'ampia variabilità clinica e da un'epoca di insorgenza dei sintomi tardiva, legata ad un danno d'organo progressivo ma lento. L'esordio clinico in età pediatrica è raro. Il profilo biochimico è caratterizzato da aumento della sideremia, della ferritina e della saturazione della transferrina; la conferma diagnostica è genetica. Riportiamo il caso di una bambina di 8 anni, giunta alla nostra attenzione per riscontro occasionale ed isolato di valori di sideremia elevati (180 microgr/dl). Gli esami di laboratorio effettuati mostravano valori di ferritina e saturazione della transferrina nella norma, e confermavano livelli di sideremia superiori alla norma. L'anamnesi familiare consentiva di verificare la presenza di sideremia elevata anche nel padre e nella sorella; in quest'ultima si associava anche modesto rialzo della saturazione della transferrina. Si decideva pertanto di eseguire test genetici che hanno documentato la presenza in omozigosi della mutazione patogenetica C282Y a carico del gene HFE. L'indagine genetica estesa alla famiglia ha permesso di diagnosticare la stessa mutazione patogenetica in omozigosi nella sorella e nella madre e le mutazioni C282Y e H63C in eterozigosi composta nel padre. E' stata esclusa la coesistenza del trait beta-talassemico. Il test genetico HFE va proposto nel contesto di alterazioni biochimiche coerenti con l'ipotesi diagnostica; tuttavia nel caso presentato l'accurata anamnesi familiare ha rivestito un ruolo importante nel work-up diagnostico perché ha permesso l'identificazione precoce nel probando e nella sorella, prima dell'eventuale alterazione di ulteriori parametri laboratoristici. Il riconoscimento precoce di emocromatosi ereditaria consente di intervenire con la terapia e prevenire le complicanze della malattia.

P139**EPATOPATIA CON ALFAFETOPROTEINA ELEVATA: EPATOBLASTOMA?**

S. Illiano¹, F. De Gregorio², M. Capasso², S. Ruotolo², M. Capozza², M. Schiavulli³, M. Carbone⁴, F. Cirillo⁵, M.E. Abate²

¹Dipartimento di Scienze Mediche traslazionali, AOU Federico II, Napoli, ²Dipartimento di Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ³Centro di Riferimento regionale per i disturbi della coagulazione, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁴Dipartimento di Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁵Dipartimento di Epatologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

Introduzione: L'epatoblastoma è il tumore epatico più comune in età pediatrica, diagnosticato principalmente nei primi 3 anni di vita. Si caratterizza per elevazione dell'alfa-fetoproteina. Quest'ultima risulta elevata anche in altre patologie, oncologiche e non, come la Tirosinemia di tipo I (HT1), rara malattia autosomica recessiva dovuta a deficit dell'enzima fumarilacetato idrolasi, a prognosi infausta in assenza di trattamento specifico.

Caso clinico: Una paziente kosovara di 5 mesi, nata da genitori non consanguinei, veniva ricoverata a 2 mesi per anemia e trombocitopenia. Durante il ricovero emergevano ittero colestatico, severa coagulopatia, epatosplenomegalia con lesioni nodulari (ecografia e RMN), incremento dell'alfafetoproteina. La biopsia dei noduli epatici concludeva per Epatoblastoma. Veniva trasferita presso la nostra UOC di Oncologia pediatrica per competenza. Si confermava il quadro clinico e laboratoristico. La severa ed ingravesciente coagulopatia richiedeva ripetute terapie trasfusionali e supplementazioni di plasmaderivati e vitamina K, scarsamente efficaci. La TC addome confermava la presenza di lesioni epatiche di non univoca interpretazione, richiedendo approfondimento con biopsia epatica. Nel frattempo si indagavano anche le principali epatopatie del lattante. L'esame istologico concludeva per epatopatia colestatica verosimilmente dismetabolica. Questo, unito a elevati livelli di succinilacetone nelle urine e di tirosina al profilo amminoacidemico, risultava compatibile con diagnosi di HT1, con successiva conferma molecolare. Iniziava dietoterapia e terapia con nitisinone. Lo stato avanzato e severo della patologia esigeva trasferimento presso centro Trapianti per competenza.

Conclusioni: L'introduzione dello screening neonatale metabolico in molti Paesi ha permesso la diagnosi precoce di patologie severe, come l'HT1, migliorandone significativamente l'outcome. Tuttavia il pediatra si trova frequentemente a confrontarsi con bambini di Paesi in cui lo screening non viene effettuato, con il rischio di non attivare adeguati percorsi diagnostici e ritardare la diagnosi. Il nostro caso, ad esempio, mostra come una severa epatopatia associata ad alfafetoproteina elevata non significa sempre epatoblastoma e che quadri clinici complessi necessitano di un approccio multidisciplinare per la corretta gestione dei propri pazienti.

P140

ESORDIO MOLTO PRECOCE DI SINDROME DA ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE (PRES) DURANTE LA PREFASE STEROIDEA IN UN'ADOLESCENTE AFFETTA DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)

S. Testa¹, V. Leoni¹, G.A. Kullmann², A. Sala¹, C. Rizzari¹, G. Gotti¹

¹Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Neuropsichiatria Infantile, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Introduzione: La PRES è una entità clinica caratterizzata da varietà di sintomi neurologici acuti e ipertensione. Si tratta di una complicanza rara (<2%) del trattamento della LLA in relazione all'esposizione a steroidi e chemioterapia sistemica ed intratecale.

Caso clinico: Descriviamo il caso di una ragazza di 13 anni con nuova diagnosi di LLA B. A 72 ore dall'avvio del prednisone (60 mg/m²) e prima della somministrazione di IT-MTX, riscontro acuto di ipertensione e alterazio-

ne dello stato di coscienza, compatibile all'elettroencefalogramma con stato di male non convulsivante. Per rapida comparsa di crisi generalizzate subentranti veniva avviata terapia antiepilettica e antiipertensiva. Sospeso lo steroide e trasferita in Terapia Intensiva, si assisteva a graduale risoluzione del quadro clinico. La risonanza magnetica dell'encefalo risultava diagnostica per PRES per la presenza di iperintensità bilaterali corticali e sottocorticali diffuse. La rachicentesi esplorativa risultava negativa per localizzazione leucemica e infezioni e venivano escluse altre cause di ipertensione e convulsioni. Tre giorni dopo l'episodio il trattamento con prednisone veniva ripreso a dosaggio inizialmente ridotto e successivamente incrementale. L'analisi genetica risultava positiva per la traslocazione t(9;22) per cui veniva avviata terapia con Imatinib al g+10 e proseguita terapia secondo protocollo EsPhALL2017/COGAALL1631. Il quadro neuroradiologico risultava completamente risolto a tre settimane dall'esordio di PRES, per cui è stato possibile somministrare la prima dose di IT-MTX al g+33. Nonostante la prosecuzione della profilassi anticonvulsivante con levetiracetam, la paziente ha presentato nuovo episodio di PRES con crisi convulsive durante la fase di Consolidation controllato con midazolam e fenobarbital. Conclusioni: Questo caso descrive una manifestazione atipicamente precoce di PRES insorta solamente tre giorni dopo l'avvio della prefase steroidea e prima della somministrazione di farmaci citotossici per via endovenosa e/o intratecale, supportando il ruolo patogenetico centrale degli steroidi e sottolineando l'importanza di un attento monitoraggio clinico fin nelle fasi più precoci del trattamento.

P141

ESPERIENZA CON EVEROLIMUS COME TERAPIA DI MANTENIMENTO NELL'OSTEOSARCOMA METASTATICO DOPO RICADUTA/PROGRESSIONE

B. Gregorio¹, C. D'Ippolito², R.F. Schumacher³, C. Gorio³, G. Carracchia², V.M. Folsi², F. Porta³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ²Oncoematologia Pediatrica Ospedale dei Bambini - ASST Spedali Civili, Brescia, ³Oncoematologia Pediatrica Ospedale dei Bambini - ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

Esistono limitate opzioni terapeutiche per i pazienti con osteosarcoma metastatico (OS,M+) in progressione o ricaduta. La via mTOR è attivata in tale tumore, ma il farmaco target di questa via, Everolimus, da solo o in combinazione, ha scarso effetto in caso di malattia bulky. Dal 2011 al 2023, abbiamo seguito a Brescia 15 pazienti con osteosarcoma, 9 con metastasi polmonari, di cui 3 hanno presentato ricaduta/progressione e sono stati trattati con Everolimus. Il primo, trattato secondo protocollo ISG/OS-1 dal 2011 per OS,M+ del femore, è stato sottoposto a plurime metastasectomie polmonari. Nel 2015 ha presentato ricaduta in L2 in persistenza di malattia polmonare; eseguiti 9 cicli di HD-Ifosfamide e, per mancata remissione, 12 di Gemcitabina/Docetaxel

più radioterapia sulla colonna, con risposta parziale. A Marzo 2017 avviato mantenimento con Everolimus, fino a Settembre 2023. Attualmente paziente in buona salute, libero da malattia. Il secondo paziente, trattato dal 2018 secondo protocollo ISG/OS-1 per OS,M+ dell'omero, nel 2020 presentava recidiva lombare in persistenza di malattia polmonare. Eseguiti HD-Ifosfamide (5 cicli), Gemcitabina/Docetaxel (5 cicli) e Pazopanib (non tollerato), senza controllo della malattia. Da Aprile 2021 avviato Everolimus. A ottobre 2021 nuova lesione all'emicostato. La malattia è stata controllata per altri 12 mesi con Everolimus, fino all'exitus. Il terzo paziente, affetto da OS,M+ dell'omero, è stato trattato secondo protocollo ISG/OS-2 da Gennaio 2022. Dopo chirurgia e metastasectomia polmonare bilaterale presentava progressione polmonare. Eseguito HD-Ifosfamide (5 cicli), scarsamente tollerato. Alla rivalutazione comparsa di ulteriori secondarismi polmonari. Per scadimento delle condizioni generali si soprassedeva a nuova metastasectomia e, a Novembre 2023, iniziava Everolimus, attualmente ancora in atto. All'ultima rivalutazione presentava buone condizioni con miglioramento del quadro polmonare. Alla luce di questa esperienza, riteniamo che Everolimus possa essere un'opzione terapeutica di mantenimento interessante nei pazienti con osteosarcoma metastatico.

P142

GRAFT FAILURE IN PAZIENTI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA SOTTOPOSTI A CONDIZIONAMENTO CON IRRADIAZIONE CORPOREA TOTALE: CASE SERIES MONOCENTRICA

A. Buonsante¹, F. Vendemini², S. Bonanomi², V. Gustuti¹, C. Cereda¹, M. Verna², G. Ottaviano², A. Balduzzi²

¹Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza, ²Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Introduzione: Il graft failure (GF) o rigetto di trapianto è una complicanza molto rara nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) da donatore compatibile in pazienti con LLA dopo condizionamento mieloablativo (<1%), poco descritta in letteratura. Riportiamo gestione, fattori di rischio associati, e outcome di tre pazienti con LLA in CR1 sottoposti a TCSE midollari da banca 9/10 con condizionamento TBI-VP16, che hanno sviluppato rigetto post-TCSE.

Caso clinico: I tre pazienti hanno presentato un GF primario. I primi due hanno mostrato chimerismo 100% ricevente a +33 e +49 giorni post-TCSE. Il paziente #3 ha presentato chimerismo declinante dal +46, con successiva completa reversione. Diversi fattori di rischio sono stati identificati: riattivazioni virali (2/3), GVHD iperacuta (2/3), basso numero totale di cellule nucleate infuse (1/3) e criopreservazione del prodotto (1/3) - sebbene il ruolo di quest'ultima nella GF sia ancora dibattuto. Altri fattori sono il mismatching di sesso (2/3) e gruppo AB0 (1/3) donatore-ricevente e l'elevato carico

trasfusionale pre-trapianto (1/3). La gestione del GF ha comportato per i pazienti #1 e #2 un secondo TCSE aploidentico da padre - il primo dopo completa ricostituzione autologa - e sono vivi e liberi da malattia, rispettivamente a 4 e 3 anni di follow-up. Il paziente #3 non è stato sottoposto a secondo TCSE per scarso performance status. Ha avuto una parziale ricostituzione autologa (dipendente da supporto piastrinico). Rimane in buone condizioni e libero da malattia a 6 mesi post-TCSE.

Conclusioni: La gestione del GF viene personalizzata in base alle caratteristiche del paziente e disponibilità del donatore. Un secondo trapianto aploidentico T-repleto rappresenta una possibile strategia rescue, rapidamente disponibile, sebbene associato ad alta morbidità. In alternativa la ricostituzione autologa, correlata a minore tossicità, è poco prevedibile e va ponderata con il potenziale maggior rischio di recidiva.

P143

HLA-LOSS E RECIDIVA DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE APOIDENTICO ALFA/BETA E CD19-DEPLETO IN PAZIENTE PEDIATRICO: PRESENTAZIONE DEL CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

M. Tumino¹, C. Somigli¹, M.C. Putti¹, M. Pillon¹, C. Mainardi¹, A. Marzollo¹, M. Gabelli¹, B. Buldini¹, A. Leszl¹, M. Zecca², A. Biffi¹

¹Azienda Ospedale Università Padova, UOC Oncoematologia Pediatrica, Padova, ²Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, UOC Oncoematologia Pediatrica, Pavia, Italy

L'aploTCSE è un'opzione terapeutica nelle LAM, con potenziale curativo mediato da T-linfociti e cellule-NK del donatore. La recidiva rimane una delle cause di fallimento post-trapianto: le cellule leucemiche acquisiscono strategie di evasione immunologica, come la perdita del riconoscimento HLA (HLA-loss), in cui i blasti diventano invisibili ai T-linfociti del donatore. Esiste correlazione tra numero di T-linfociti infusi/impiego di DLI post-TCSE e HLA-loss. In pazienti adulti l'HLA-loss, descritto nel 30% delle recidive post-aploTCSE, può verificarsi anche dopo TCSE-MUD o TCSE-MMUD per LAM/MDS/LLA/linfomi: maggiore il grado di mismatch D/R, maggiore il rischio di HLA-loss. Solo in ambito di TCSE da cordone (CB-TCSE), anche con più mismatches-HLA, non sono descritti questi fenomeni. Pochi sono i dati in ambito pediatrico. Descriviamo un paziente di 13 anni, seguito nel Centro di Oncoematologia Pediatrica di Padova per recidiva di LAM M0, CD45+/CD7+/CD34+/CD11b+/CD33+/CD117+/CD9+, positiva in FISH per t(7;12) e del(p12), insorta 5 anni dopo un primo TCSE-MUD. Ottenuta la II-RC dopo due cicli di chemioterapia (FLA-My, FLA), è stato eseguito aploTCSE TcRalfa/beta e CD19+ depleto da padre, previo condizionamento mieloablativo (Treo-Flu-LPHAM). Dopo 7 mesi, è stata avviata profilassi con linfociti cito-

tossici del donatore (dCTL) diretti contro i blasti. Un mese dopo, il paziente ha presentato seconda recidiva LAM, trattata con 3 cicli di Azacitidina associati a 2 infusioni dCTL e 1 DLI, a cui è seguita aGvHD epatica risolta con steroide e fotoafesi-extracorporea. Raggiunta una nuova RC, sono stati eseguiti 6 ulteriori cicli Aza+dCTL fino a nuova ricaduta LAM, refrattaria poi ad ulteriori trattamenti. Lo studio dei blasti recidivati ha documentato lo stato di HLA-loss. L'HLA-loss dovrebbe essere indagato anche nelle recidive di pazienti pediatrici dopo aploTCSE, al fine di individuare opzioni terapeutiche più efficaci, come l'opportunità di terapia cellulare postTCSE, il cambio del donatore al successivo TCSE e/o il ricorso al CB-TCSE.

P144

IL TRAPIANTO DI MICROBIOTA FECALE COME STRATEGIA PER LA DECOLONIZZAZIONE DA BATTERI MDR PRIMA DEL TRAPIANTO ALLOGENICO: ESPERIENZA DI PADOVA

M. Gabelli¹, E.V. Savarino², L.M. Antonello³, M. De Pieri⁴, S. Facchin⁵, R. Cardin⁵, C. Carlotto⁵, M. Minotto⁵, C. Mainardi¹, A. Marzollo¹, M. Pillon¹, M. Tumino¹, G. Reggiani¹, L. Rossini¹, P. Merli⁶, A. Biffi¹

¹Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche, Azienda Ospedale Università Padova, ²Gastroenterologia, Azienda Ospedale Università Padova, ³Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedale Università Padova, ⁴Malattie Infettive pediatriche, Azienda Ospedale Università Padova, ⁵Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova, ⁶Trapianto di Cellule Staminali ematopoietiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

La colonizzazione da germi multiresistenti (MDR) rappresenta un rischio prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Il trapianto di microbiota fecale (FMT) potrebbe favorire la decolonizzazione da MDR. FMT è stato utilizzato in uso compassionevole, previa autorizzazione del Centro Nazionale Trapianti, del comitato etico e consenso dei genitori, in due pazienti <2 anni prima del TCSE. Feci da donatore sano sono state somministrate in duodeno tramite esofago-gastroduodenoscopia in sedazione, preceduta da gentamicina orale per 3 giorni. Caso 1: maschio, 22 mesi, affetto da leucemia linfoblastica acuta recidivata, tampone rettale positivo per *E. Coli* resistente ai carbapenemici, Morganella morganii produttrice di beta lattamasi (ESBL) e Klebsiella Pneumonia ESBL. Il paziente è stato sottoposto ad una procedura di FMT, con negativizzazione del tampone rettale successivo ma ricomparsa di Morganella e Klebsiella a 7 giorni. Con metodica 16S, il microbiota pre-FMT presentava prevalenza di Morganella (22%); nella settimana post-FMT si osservava un aumento della diversità con riduzione della Morganella (0.22%) e presenza di specie ad impatto positivo come *Faecalibacterium prausnitzii* (7%). Caso 2: femmina, 9

mesi, affetta da emofagocitosi familiare, tampone rettale positivo per *Pseudomonas Aeruginosa* extremely drug-resistant (XDR). La paziente è stata sottoposta a due procedure di FMT a distanza di una settimana, con negativizzazione del tampone rettale per i due mesi successivi. Il microbiota pre-FMT mostrava prevalenza di Enterococco (42%) e Klebsiella (22%), dopo sette giorni riduzione di Enterococco e incremento della diversità, più evidente a 30 giorni, associato a una riduzione drastica della Klebsiella (0.05%). In conclusione, la procedura di FMT, anche ripetuta, si dimostra sicura e fattibile in pazienti molto piccoli e con immunocompromissione severa. E' probabile che somministrazioni multiple siano necessarie per ottenere una decolonizzazione a lungo termine. Uno studio italiano pediatrico multicentrico prospettico è in preparazione per confermare la validità clinica di tali dati preliminari.

P145

IMPORTANTE TOSSICITÀ DA VINCISTINA IN PAZIENTE AFFETTO DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

E. Cracolici¹, L. Cara¹, A. Nonnis¹, G. Congiu¹, L. Gaudi Megnetto¹, A. Piroddi¹, R. Mura¹

¹SC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Microcittemico "A. Cao", Cagliari, Italy

La vincristina è un agente chemioterapico utilizzato in numerosi schemi terapeutici per il trattamento di neoplasie in ambito pediatrico, essenziale nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta. Uno dei principali effetti collaterali è rappresentato dalla neuropatia periferica indotta dalla vincristina (VIPN), che può determinare una compromissione della qualità di vita, ma anche ritardi nella somministrazione del trattamento o necessità di modulare la dose. Riportiamo il caso di un maschio di 10 anni, LLA-T III, SNC1, iperleucocitosico alla diagnosi, trattato secondo Protocollo AIEOP BFM-ALL2017 HR. Al termine dell'induzione e alle somministrazioni di vincristina (4 somministrazioni), sviluppava ingrossamento delle articolazioni nella deambulazione, iperalgesia, ipotonia e ipostenia ai 4 arti, scomparsa dei ROT, e successivamente, ptosi palpebrale dell'occhio destro, alterata motilità oculare omolaterale e deficit dello stiramento della rima orale (deficit di III, IV e VII n.c.). Veniva sottoposto ad indagini di approfondimento (consulenza neurologica, RMN encefalo, PESS, EMG, analisi del liquor con ricerca anticorpale) con riscontro di importante sofferenza neurogena prevalentemente motoria cronica di tipo assonale più marcata nei segmenti distali degli arti inferiori (neuropatia periferica sensitivo-motoria grado 3 secondo CTCAE); restanti reperti negativi. Proseguiva il trattamento previsto e contestualmente si avviava programma di riabilitazione fisioterapica, terapia con farmaci neurotrofici(nicetil) e trattamento del dolore neuropatico(pregabalin), con lenta, progressiva riduzione della sintomatologia dolorosa e delle alterazioni sensitivo-motorie. Si eseguiva, inoltre, analisi genetica dell'esoma mediante metodica

NGS con riscontro di polimorfismi in omozigosi dei geni NDRG1 e GARS, entrambi significativamente associati a VIPN. Durante il mantenimento, si eseguiva nuova rivalutazione in cui si apprezzava un aumento della risposta motorio-sensitiva a carico degli arti inferiori, con miglioramento nella deambulazione. La VIPN rappresenta una tossicità frequente, la cui severità può essere correlata a diversi fattori, tra cui quelli genetici. L'identificazione di polimorfismi genetici correlati potrebbe in futuro rivelarsi utile per l'ottimizzazione del trattamento, permettendo di valutarne l'eventuale modulazione.

P146

INFEZIONE DA EBV COMPLICATA DA LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA IN UNA PAZIENTE CON DREPANOCITOSI

M.P. Boaro¹, G. Reggiani¹, M. Martella¹, M. D'Agnolo¹, E. Mezzalana¹, A. Amigoni², T. Tison³, A. Colpo³, P. Marson³, A. Todesco¹, A. Biffi¹, R. Colombatti¹

¹DIDAS Salute della Donna e del Bambino, UOC Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova, ²DIDAS Salute della Donna e del Bambino, UOSD Terapia Intensiva Pediatrica, Università degli Studi di Padova, ³DIDAS Servizi Diagnostica Integrata, UOC Immunotrasfusionale, Università degli Studi di Padova, Italy

Introduzione: L'EBV è una delle cause più comuni di linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) secondaria ad infezione. L'insorgenza di HLH in un paziente con drepanocitosi (SCD) complicata da crisi vaso-occlusiva (VOC) è un evento raro e complesso da diagnosticare vista la sovrapposizione di sintomi. Descriviamo il caso di una paziente con una VOC grave evoluta a HLH con multi-organ-failure (MOF) in corso di infezione primaria da EBV.

Caso clinico: Una paziente di 19 anni affetta da SCD S/beta0 con fenotipo grave, candidata al trapianto di midollo, in terapia con idrossiurea, splenectomizzata e colecistectomizzata, con pregresse reazioni iperemolitiche post-trasfusionali ritardate, giunge per VOC, febbre e anemizzazione. Si assiste a rapido deterioramento fino a quadro di shock, con acidosi metabolica e MOF, con trasferimento in Terapia Intensiva (intubata, ventilata meccanicamente); intrapresa terapia antibiotica ad ampio spettro. Agli esami ematici anemia profonda (Hb 3.8 g/dl), leucocitosi neutrofila, aumento degli indici di flogosi, discoagulopatia con ipofibrinogenemia, iperferritinemia (54000 ug/l), ipertransaminasemia, aumento recettore solubile IL2, ipertrigliceridemia, AKI di III grado, aumento degli enzimi pancreatici. Per la grave anemia con MOF, le pregresse reazioni iperemolitiche post trasfusionali e l'attivazione macrofagica, è stata avviata terapia steroidea (Metilprednisolone 60 mg/die per 3 giorni, poi scalato) e terapia con immunoglobuline ad alte dosi (2 g/kg in 4 giorni) come premedicazione per le trasfusioni di EC (n.4), senza complicanze acute. Agli esami microbiologici positività di EBV-DNA su sangue

(16798 copie/ml), compatibile con infezione primaria, trattata con 4 dosi totali di rituximab. Il quadro clinico è progressivamente migliorato fino a completa risoluzione. **Conclusioni:** Questo caso dimostra l'importanza di porre il sospetto clinico di HLH come complicanza di infezione in pazienti con SCD con VOC ed anemia acuta. La combinazione di terapia immunosoppressiva con cortisone e immunoglobuline, trasfusioni seriate e terapia con anti CD20, si è rivelata fondamentale per la risoluzione del caso.

P147

INTERVENIRE O NON INTERVENIRE? UN CASO DI ANEURISMA CEREBRALE IN UN ADOLESCENTE AFFETTO DA DREPANOCITOSI

L. Ocello¹, G.M. Ferrari², S. Pelli³, F. Cazzaniga¹, M. Patassini⁴, P.C. Corti²

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano, ²Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Ferrara, ⁴Neuroradiologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

L'aneurisma cerebrale è una delle rare complicanze cerebrovascolari della drepanocitosi (SCD). Presentiamo il caso di un ragazzo di 15 anni con famiglia originaria della Sierra Leone, affetto da drepanocitosi SS, nel quale, l'angiORM cerebrale ha evidenziato in benessere un aneurisma bilobato delle dimensioni di 6 mm a livello dell'arteria vertebrale destra, all'origine della arteria cerebrale interna posteriore. Tale dato è stato confermato tramite studio vascolare del Poligono di Willis in angio-TC; la revisione dell'*imaging* dei precedenti controlli ha evidenziato un incremento dimensionale della lesione (da 4 a 6 mm) in 5 anni. Il paziente è attualmente in terapia con idrossiurea con scarsa risposta (nonostante dosi massimali e buona compliance al trattamento), non presenta ipertensione arteriosa, non è fumatore e non svolge attività a rischio (es. sport da contatto). Il doppler transcranico annuale non ha mai evidenziato velocità di flusso patologiche. Si è discusso collegialmente (ematologo, neuroradiologo, neurochirurgo, aferesista) il caso sia nel centro, sia con referenti nazionali ed internazionali per patologia: rispetto alla sola sorveglianza dell'aneurisma con un controllo migliore della SCD, sembra prevalere l'atteggiamento interventista in considerazione della dimensione dell'aneurisma, della tendenza dimostrata a crescere nel tempo, della posizione nel circolo vascolare posteriore, dell'età del ragazzo e della patologia proinfiammatoria e trombotica cronica di base. Il trattamento può essere microchirurgico, tramite apposizione di una *clip*, o endovascolare, tramite posizionamento di un *coil* o di uno *stent* con l'obiettivo di embolizzare l'aneurisma. Il rischio di complicanze gravi (sequele neurologiche/decesso) di tali procedure è <5%; difficile stimare il rischio di rottura dell'aneurisma (complicanza dall'esito fatale nel 50% dei casi). L'indicazione all'intervento verrà condivisa con il ragazzo e la famiglia. Questo

caso sottolinea l'importanza non solo di un team multi-specialistico, ma anche di una rete di centri referenti per la condivisione di scelte terapeutiche difficili in casi complessi nell'ambito delle malattie rare.

P148

IPERPLASIA TIMICA DURANTE IMMUNOTERAPIA CON BRENTUXIMAB VEDOTIN E NIVOLUMAB NEL LINFOMA DI HODGKIN PEDIATRICO RECIDIVATO: DUBBIO INTERPRETATIVO

A. Cafforio¹, P. Muggeo², C. Ferrari³, M. Dibenedetto¹, V. Erroi¹, J. Forte², M. Cervellera², M. Grassi², R. Angarano², R.M. Daniele², N. Santoro²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari*, ²*Unità Operativa Complessa di Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico di Bari*, ³*Sezione di Medicina Nucleare, DIM, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italy*

Il linfoma di Hodgkin (LH) in età pediatrica e adolescenziale è patologia curabile, tuttavia con rischio di recidiva del 10% circa. La terapia di seconda linea prevede chemioterapia +/- nuovi approcci immunoterapici, con consolidamento tramite trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche o radioterapia, a seconda della stratificazione di rischio della recidiva. Recentemente Brentuximab Vedotin (BV), anticorpo monoclonale anti-CD30 coniugato con monometilauristatina, è stato utilizzato in combinazione con Nivolumab (NV), anticorpo monoclonale anti-PD1, come terapia di seconda linea nel LH recidivato/refrattario, seguito o meno da cicli BV-Bendamustina. Presentiamo due adolescenti con recidiva di LH trattati con cicli di BV/NV, che hanno presentato apparente iperplasia timica durante immunoterapia, con conseguenti problemi interpretativi e di gestione clinica. I pazienti, di 12 e 14 anni, 1F/1M, trattati in prima linea secondo protocollo AIEOP PHL-2021, rispettivamente IIA/TL-2 e IIBE/TL-3, hanno presentato, alla rivalutazione TAC a 3 mesi dallo stop therapy, ripresa di malattia mediastinica, istologicamente confermata. Sono stati quindi sottoposti a terapia di seconda linea con BV/NV, con cicli ogni 21 giorni e rivalutazione ogni 2 cicli. Dopo 2 cicli, la PET/TC evidenziava area di iperaccumulo di radiofarmaco a sede mediastinica (DS4-5), confermata dopo 4° ciclo. In sede di discussione multidisciplinare, si concludeva per pseudo-progressione timica con risposta metabolica adeguata. I pazienti hanno completato 6 cicli di immunoterapia e proceduto con consolidamento tramite RT. Alla valutazione finale, la PET/TC non mostrava aree di captazione (DS1). La letteratura scientifica riporta la possibilità di pseudo-progressione tumorale durante immunoterapia con anti-PD1 (NV) in pazienti adulti con tumori solidi. Nei nostri pazienti pediatrici, l'iperplasia timica, se interpretata come progressione di malattia, avrebbe comportato una modifica del percorso terapeutico a favore di trattamenti più intensivi. Diventa dunque di cruciale importanza tenere da conto la pseudo-progressione da attivazione T-linfocitaria e non disconti-

nuare il trattamento prima di valutarne il beneficio clinico.

P149

IPERTENSIONE POLMONARE POST BUSULFANO IN UN PAZIENTE TRATTATO PER NEUROBLASTOMA: IL RUOLO CRUCIALE DELLA PRECOCITÀ DELL'INTERVENTO TERAPEUTICO PRECOCE

F. Fabozzi¹, M.A. De Ioris¹, R. Adorisio², G. Ingrassiotta², F. Del Bufalo³, P. Toma⁴, A. Secinaro⁴, G. Megaro¹, A. Amodio², F. Locatelli¹

¹*Onco-ematologia e Terapia Cellulare e Genica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*, ²*Scompenso-Trapianto ed Assistenza Meccanica Cardio-Respiratoria Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*, ³*Onco-ematologia e Terapia Cellulare e Genica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*, ⁴*Imaging Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy*

Il neuroblastoma ad alto rischio (NR-AR) richiede un trattamento multimodale gravato da tossicità che possono impattare la prognosi a lungo termine. Una delle complicanze più temibili è l'ipertensione polmonare (PH) secondaria a chemioterapia ad alte dosi con Busulfano. Riportiamo il caso clinico di un bambino di 5 anni con NB-AR ricoverato per un quadro clinico di scompenso cardiaco acuto destro di NYHA classe IV insorto con distress respiratorio acuto a circa due mesi dal trattamento con Busulfano. La pressione sistolica stimata del ventricolo destro (PSVD) all'ingresso era di 75 mmHg. Veniva avviata terapia con sildenafil (10 mg TID), un inibitore della 5-fosfodiesterasi, diuretico (furosemide 2 mg/kg/die), inotropo (milrinone 0.5 mcg/kg/die), steroidi (metilprednisolone 2 mg/kg/die) e supporto con ossigenoterapia. Ciononostante, il bambino ha sviluppato rapidamente astenia, tachicardia, oliguria, ipotensione e desaturazione e ha continuato ad avere una pressione dell'arteria polmonare sovrassistemica. La terapia è stata quindi intensificata con dopamina (6 mcg/kg/min) ed esoprostenolo, un analogo delle prostaciline, titolato fino alla dose massima di 13 ng/kg/min. I parametri emodinamici inclusa la PSVD si sono normalizzati in 96 ore; è stato quindi avviato il bosentan (2 mg/kg/dose), un antagonista del recettore dell'endotelina, e l'esoprostenolo è stato progressivamente scalato con definitiva sospensione dopo 27 giorni. Il cateterismo cardiaco destro a un mese dall'avvio della terapia ha mostrato una pressione media dell'arteria polmonare di 19 mmHg con riduzione a valori <10mmHg al test dell'ossido nitrico. Veniva quindi sospeso il bosentan e continuato il solo sildenafil per 18 mesi. Viste le buone condizioni cliniche è stato possibile nel frattempo completare il trattamento previsto per il NB-AR (Dinutuximab e acido cis-retinoico). A 24 mesi di follow-up la PSVD risultava nella norma. La PH è una complicanza severa del trattamento con Busulfano che può avere una prognosi favorevole con una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo.

P150**ISTIOTICOSI A CELLULE DI LANGERHANS
POLMONARE ISOLATA IN ETÀ PEDIATRICA:
ENTITÀ CLINICA A PROGNOSI FAVOREVOLE?**F. Catamerò¹, F. Pegoraro², I. Trambusti², A. Tondo², E. Sieni²¹Department of Health Sciences, University of Firenze,²Department of Hematology and Oncology, Meyer Children's Hospital IRCCS, Firenze, Italy

L'istiocitosi a cellule di Langerhans (ICL) è una patologia clonale infiammatoria con manifestazioni cliniche eterogenee, la cui presentazione polmonare isolata è estremamente rara in pediatria. Ad oggi non esistono indicazioni univoche di trattamento. Riportiamo due casi di ICL polmonare isolata. Caso 1. Neonata che presentava alla nascita papule ed ecchimosi a distribuzione centrifuga su cuoio capelluto, tronco e arti, risoltesi spontaneamente in pochi giorni, suggestive per ICL congenita. In questo sospetto sono state eseguite Rx dello scheletro ed ecografia addome, risultate negative, e Rx (e poi TC) del torace che ha mostrato multiple e voluminose lesioni polmonari cistiche bilaterali, alcune segmentate, insieme a sfumate lesioni solide. Caso 2. Bambina di 7 mesi che presentava tosse cronica, non responsiva alla terapia antibiotica. La TC torace mostrava atelettasia completa del lobo superiore sinistro associata a una formazione parenchimale rotondeggiante peri-bronchiale. La RM whole-body escludeva altre localizzazioni. In entrambi i casi è stata eseguita una biopsia polmonare risultata diagnostica per ICL S100+, CD1a+, *BRAFV600E*. Nel primo caso, in considerazione delle ottime condizioni generali e dell'assenza di sintomi respiratori, è stato eseguito stretto monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale senza intervento farmacologico. Dopo sei mesi, la TC ha rivelato una risoluzione quasi completa della lesione, remissione completa ad 1 anno, non riattivazioni a 5 anni. Nel secondo caso, per la localizzazione della lesione a rischio per ostruzione bronchiale, la paziente è stata trattata con chemioterapia (vinblastina e prednisone) per un anno. Dopo 6 mesi, la Rx torace ha mostrato una remissione completa, persistente ad 1 anno di follow-up. In conclusione, in entrambi i casi, localizzazioni polmonari severe di ICL hanno presentato rapida e completa risposta clinica e radiologica suggerendo un approccio conservativo, ponderato sul rischio di complicanze locali, da confermare tramite studi clinici mirati.

P151**LA COMBINAZIONE DI CHEMIO-IMMUNOTERAPIA
CON ANTI-GD2 NEL NEUROBLASTOMA HIGH
RISK: UNA VALIDA STRATEGIA DI SALVATAGGIO**B. Gregorio¹, C. D'Ippolito², R.F. Schumacher², V.M. Folsi², G. Albrici², E. Bertoni², F. Porta²¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli*Studi di Brescia, ²Oncoematologia Pediatrica Ospedale dei Bambini - ASST Spedali Civili, Brescia, Italy*

Nei pazienti affetti da neuroblastoma high risk la sopravvivenza a 5 anni è deludente. L'introduzione dell'immunoterapia con anti-GD2 nella fase di mantenimento del protocollo HR-NBL2 ha migliorato la prognosi (45% a 5 anni), ma attualmente il trattamento con Dinutuximab è previsto unicamente in tale fase. Descriviamo la nostra esperienza con l'associazione di chemio-immunoterapia con anti-GD2 in pazienti high risk con scarsa risposta durante il protocollo HR-NBL2. Il primo paziente, 5 anni, è affetto da neuroblastoma paravertebrale sinistro IV stadio, MYCN non amplificato; iniziava protocollo HR-NBL2 a Giugno 2022 con braccio GPOH. Dopo debulking chirurgico, autotrapianto di cellule staminali e radioterapia, presentava progressione di malattia nella sede primitiva. Passava a seconda linea con Temozolamide-Irinotecan (4 cicli), senza risposta. Si procedeva dunque a terapia di terza linea con Topotecan, Ciclofosfamida e Dinutuximab (6 cicli), con importante riduzione della massa, tale da raggiungere l'eligibilità a terapia con CART anti-GD2. Il secondo paziente, 5 anni, affetto da neuroblastoma indifferenziato surrenalico sinistro stadio III, MYCN amplificato, iniziava il protocollo HR-NBL2 a Ottobre 2023. Al termine del braccio GPOH, per scarsa risposta con persistenza di criteri di inoperabilità, passava a Temozolamide-Irinotecan e Dinutuximab. Dopo 3 cicli, per evidente miglioramento, è stato possibile procedere all'intervento chirurgico. Ha poi ripreso terapia secondo protocollo HR-NBL2. L'associazione chemio-immunoterapia ha comportato tossicità ematologica nel primo paziente, che ha causato lieve ritardo, senza riduzione del dosaggio, nella somministrazione degli ultimi 2 cicli. Le ulteriori tossicità riscontrate, anisocoria nel primo paziente, dolore neuropatico nel secondo, sono compatibili con quelle riportate in letteratura con Dinutuximab. A fronte di questi dati, riteniamo che la combinazione di chemio-immunoterapia con anti-GD2 possa essere una valida risorsa di salvataggio nei pazienti affetti da neuroblastoma high risk, non responsivi alla terapia standard.

P152**LINFOADENOPATIA MONOLATERALE
PERSISTENTE: DESCRIZIONE DI UN CASO
CLINICO**R. De Santis¹, C. Criscenzo², A. Signore², F. Squillante², A. Maggio¹, M. Foglia¹, F. Lotti¹, A. Spirito¹, F. Amato², B.M. Mongelli², A.M. D'Apolito², I. Cassiti², F. Ippedico²¹Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza- San Giovanni Rotondo, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia, Italy

N, 18 mesi, giungeva per linfadenopatia latero-cervicale sinistra da 3 settimane, di circa 2 cm, progressivamente

aumentata volumetricamente, di consistenza dura e cute sovrastante iperemica. Avviata terapia con claritromicina. Alla etg collo ambulatoriale: area disomogenea a livello dei tessuti molli in sede latero-cervicale sinistra, che si approfonda nei tessuti sottocutanei e raggiunge, entrandone in comunicazione, un linfonodo (dimensioni 14x11 mm) con caratteristiche di reattività. La raccolta (dimensioni 16x7 mm) appare marcatamente disomogenea con minima vascolarizzazione periferica. A ricovero linfadenopatia dimensionalmente ridotta, consistenza più molle, cute sovrastante violacea, non ulcerata, non dolorabilità, adesa. Eseguiti esami diagnostici per escludere patologie linfoproliferative e screening infettivologico: TORCH, Monotest, EBV/CMV -DNA, tampone faringeo, sierologia per Adenovirus/Borrelia/Bartonella, Mantoux e Quantiferon negativi. Rx torace ed ecografia addominale negative. TC Collo: In sede laterocervicale sinistra formazione espansiva ovalare e fusata (diametro A-P 2,2 cm). Estensione cutanea-sottocutanea, giunge a contatto con lo sternocleidomastoideo e focalmente con la vena giugulare esterna; a contenuto fluido-sovrafluido, immutato dopo mdc, pareti ispessite con elevato enhancement. Eseguito intervento di cervicotomia latero-cervicale sinistra per prelievo linfonodale. Considerata l'evoluzione cronica e persistendo secrezione dalla ferita chirurgica nel sospetto di linfadenopatia da Micobacteriosi, in attesa dell'esame istologico e dei culturali, si integrava la terapia con claritromicina, già avviata con rifampicina. Esami biotici: • Esame istologico: frammenti di tessuto flogistico granulomatoso necrotizzante a cellule giganti tipo Langerhans; negativa la ricerca bacilli alcool-acido resistenti; • Coltura Pus per germi comuni, ricerca microscopica M.B, PCR di M. Tuberculosis complex: negative. Avendo la TC mostrato tessuto simil-granulomatoso è stato eseguito presso l'Istituto Spallanzani studio microbiologico: positivo per Micobacterium Avium e intracellulare/chimera. TC di rivalutazione: miglioramento della linfadenopatia.

Conclusioni: Stante il miglioramento clinico-strumentale proseguita terapia con due farmaci per 9 mesi raggiungendo la guarigione, evitando terapie più tossiche. Nelle linfadenopatie monolaterali con segni di flogosi entra in diagnosi differenziale la linfadenopatia da micobatteriosi atipica.

P153

L'UTILIZZO DELLE TECNICHE DI NEXT-GENERATION PERMETTE UNA CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE ESTESA DI UN PAZIENTE CON OSTEOSARCOMA METASTATICO, APRENDO NUOVI SPUNTI DI RICERCA

A. Di Gangi¹, F. Lessi², M. Morelli², A. Pastore², P. Aretini², E. Parolo³, G. Costagliola³, M. Menconi³, L. Coccoli³, A. Franchi⁴, G. Casazza³, T. Iantomasi⁵, G. Palmmini⁶, C.M. Mazzanti²

¹Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa; ²Fondazione Pisana per la Scienza, Pisa, ³Fondazione Pisana per la Scienza,

Pisa, ³UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, ⁴Sezione di Patologia, Dipartimento di Ricerca Traslationale, Università di Pisa, ⁵Dipartimento di scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali, Università di Firenze, ⁶Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso, Firenze, Italy

In un paziente pediatrico poor-responder con osteosarcoma metastatico, in progressione dopo terapia neoadiuvante, sono stati caratterizzati molecularmente il tumore primario, la metastasi polmonare e le cellule tumorali circolanti (CTC) sia prima che dopo chemioterapia. Inoltre il sequenziamento dell'RNA a singola cellula (scRNAseq) ha consentito uno studio approfondito sia delle cellule circolanti nel sangue che delle cellule tumorali primarie derivate dalla biopsia.

Metodi: L'analisi mutazionale e delle variazioni del numero di copie (CNV) è stata effettuata sul tumore primario e sulla metastasi polmonari (Illumina). La frazione mononucleata circolante nel sangue è stata arricchita e isolata (Parsortix™/DEPAarray™). Le CTC pre/post-chemioterapia sono state marcate per individuare cellule epiteliali (E-CTC) e mesenchimali (M-CTC) e analizzate per il CNV. Il scRNAseq (10xGenomics) è stato eseguito sul prodotto arricchito pre-chemioterapia, usando come riferimento le cellule tumorali derivate dalla biopsia del paziente.

Risultati: Sono state identificate 24 CTC pre-chemioterapia e 247 CTC post-chemioterapia. Le alterazioni del CNV sono condivise tra primario, metastasi ed E-CTC, mentre le M-CTC non presentano CNV. La mutazione somatica in eterozigosi (FLT4) nel tumore primario è mantenuta nelle metastasi e nelle E-CTC (eterozigosi), mentre è presente in omozigosi nelle M-CTC. L'analisi scRNAseq ha identificato diverse sub-popolazioni cellulari, ma non ha identificato chiaramente le CTC.

Conclusioni: Il paziente è stato caratterizzato molecularmente in modo approfondito. Diversi aspetti molecolari si mantengono tra primario, metastasi e cellule circolanti, fornendo vie di indagine da perseguire. Le E-CTC, si confermano cellule neoplastiche circolanti con potenziale metastatico utili per individuare nuovi target terapeutici. La natura delle M-CTC isolate rimane incerta, ma sembrano rappresentare un epifenomeno della progressione tumorale. Il scRNAseq, forse a causa della scarsa cellularità del campione, non ha permesso di evidenziare le CTC, ma ha fornito la composizione cellulare delle cellule circolanti e delle cellule tumorali primarie. Ulteriori studi e analisi dati sono in corso.

P154

NEOPLASIA ATIPICA RICCA IN ISTIOCITI ALK-RIARRANGIATA CON PRESENZA DI FUSIONE SQSTM1-ALK: UN CASE REPORT DELL'ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI PADOVA

C. Pasin¹, E. Carraro¹, L. Mussolin², A. Todesco³, M.G. Petris³, S. Tidei¹, M. Pierobon³, G. Reggiani³,

L. Rossini³, A. Tagarelli³, P. Zucchetta⁴, M. Zuliani⁵,
L. Santoro⁶, M. Pizzi⁶, A. Biffi³, M. Pillon³

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ²Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, ³UOC di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ⁴UOC di Medicina Nucleare, Dipartimento di Medicina Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ⁵Istituto di Radiologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Ospedaliera Universitaria di Padova, ⁶Dipartimento di Patologia, Ospedaliera Universitaria di Padova, Italy

I riarrangiamenti del gene ALK costituiscono un'alterazione molecolare frequentemente coinvolta nell'oncogenesi di diversi tipi di neoplasie, come tumori solidi, neoplasie ematologiche e alcune forme di istiocitosi. Negli ultimi anni sono stati identificati nuovi geni partner di fusione di ALK, tra cui il gene SQSTM1, descritto in casi isolati di linfoma a grandi cellule B ALK+, di istiocitoma a cellule epitelioidei, di tumore infiammatorio miofibroblastico della testa e del collo e di carcinoma polmonare. Recentemente inoltre sono stati segnalati 4 casi di tumori atipici ALK-riarrangiati ricchi di istiociti, di cui uno in età pediatrica seguito solo con watch&wait, che potrebbero rappresentare una nuova entità istopatologica con caratteristiche differenti rispetto alle altre neoplasie ALK-riarrangiate. In questo lavoro presentiamo il caso di una bambina di 9 anni inviata alla nostra attenzione per una tumefazione persistente a livello laterocervicale sinistra di circa 2,5x2x1 cm. L'analisi istopatologica della biopsia linfonodale ha evidenziato una neoplasia atipica ALK-riarrangiata ricca in istiociti e l'analisi molecolare ha individuato il riarrangiamento SQSTM1-ALK. La valutazione tramite PET/RM non ha mostrato captazione di carattere patologico e lo studio della traslocazione t(2;5) su sangue periferico è risultato negativo. In considerazione dell'inquadramento clinico-strumentale e delle caratteristiche istologiche e molecolari, si è deciso di non intraprendere nessun trattamento farmacologico e di proseguire con il solo monitoraggio ecografico. Dopo 1,5 anni dalla diagnosi, la paziente sta bene, senza evidenza di linfadenopatie. In base alle conoscenze attuali, in questo lavoro descriviamo il secondo caso di neoplasia atipica ALK-riarrangiata ricca in istiociti diagnosticata in età pediatrica, il primo in cui è stata rilevata la fusione SQSTM1-ALK. Ulteriori studi sono necessari per approfondire la conoscenza riguardo le caratteristiche cliniche, istopatologiche e molecolari di questa nuova entità, per rendere più rigorosa e precisa la diagnosi differenziale e per individuare i pazienti che necessitano di un trattamento specifico.

P155

NUOVE STRATEGIE, VECCHIE STRATEGIE: GESTIONE DEL DOLORE IN UN ADOLESCENTE CON PATOLOGIA ONCOLOGICA, UN CASE REPORT

A. Pipolo¹, G. Guida¹, F. Pellegatta², B. Rizzi²,
M. Podda³, O. Nigro³, L. Miradoli⁴, V. Fabiano⁵,
I. Catalano²

¹Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano, ²VIDAS, Milano, ³Struttura Complessa di Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano INT, Milano, ⁴Anestesia e Rianimazione, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano INT, Milano, ⁵Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche Università degli Studi di Milano, Milano, Italy

Background: Il dolore è un sintomo estremamente comune e debilitante nei pazienti oncologici ed influenza gravemente la loro qualità della vita. Un'efficace gestione di questo sintomo richiede strategie farmacologiche diversificate ed un approccio multidisciplinare.

Materiali e Metodi: Descriviamo la gestione del sintomo dolore nel caso di P, 16 anni, affetto da osteosarcoma del sacro.

Risultati: Al momento della presa in carico in Cure Palliative Pediatriche, la progressione della malattia aveva causato plegia dell'arto inferiore sinistro e la comparsa di un dolore misto (dolore nocicettivo somatico profondo localizzato in regione lombo-sacrale e dolore neuropatico coinvolgente gli arti inferiori con parestesie ed allodinia) solo parzialmente responsivo al trattamento con oppioidi ed adiuvanti. La rotazione degli oppioidi (switch da morfina a fentanyl transdermico) e degli adiuvanti (amitriptilina, gabapentin, desametasone e lorazepam al posto di duloxetina, pregabalin, metilprednisolone e clonazepam) aveva prodotto un beneficio solo parziale, pertanto è stato disposto il ricovero in Hospice Pediatrico per adeguamenti terapeutici. Il passaggio ad ossicodone per via endovenosa, in aggiunta a ketamina e metadone ed all'avvio della scrambler therapy, si è rivelato solo parzialmente efficace. Dopo condivisione del caso con gli oncologi di riferimento e gli anestesisti del team ospedaliero di Terapia del Dolore, è stato posizionato un catetere epidurale per la somministrazione continua di ropivacaina tramite pompa CADD. La famiglia di P. è stata istruita sulla gestione del presidio e P. è rientrato al proprio domicilio con un buon controllo del dolore.

Conclusioni: Questo caso evidenzia l'importanza di considerare approcci terapeutici alternativi e vie di somministrazione diverse nei casi di dolore non responsivo, sottolineando il valore della collaborazione interdisciplinare e della pianificazione delle cure personalizzata nei casi complessi. Sono necessarie ulteriori ricerche ed una continua collaborazione tra équipe specialistiche diverse per sviluppare strategie innovative per la gestione del dolore nei pazienti oncologici.

P156

NUOVE TERAPIE, NUOVE SFIDE: MODULAZIONE E DURATA DELLE TERAPIE MIRATE. DESCRIZIONE DI UN CASO DI TUMORE MIOFIBROBLASTICO INFIAMMATO POLMONARE

L. Meneghello¹, P. Soloni¹, F. De Corti², L. Santoro³,
A. Petrone¹, L. Gazzola¹, G. Bisogno⁴

¹Uom Pediatria Apss, Trento, ²Chirurgia Pediatrica

Azienda Ospedaliera-Universitaria, Padova, ³Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera-Universitaria, Padova, ⁴Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria Padova, Italy

Il tumore miofibroblastico infiammatorio (IMT) è un raro tumore mesenchimale ad aggressività intermedia, tipicamente localizzato, raramente multifocale o metastatico. La chirurgia radicale è il trattamento di scelta, non esiste uno standard di cura quando non resecabile o avanzato, la chemioterapia dà risposte insoddisfacenti. Riarrangiamenti di ALK sono stati trovati nell'80% dei casi di IMT che quindi si presta come modello per terapia mirata personalizzata. Riportiamo il caso di un bambino di 6 anni con IMT paramediastinico, sottoposto a resezione chirurgica parziale per aderenza a strutture nobili. Alla profilazione molecolare è risultato ALK negativo ROS1 positivo, pertanto suscettibile a terapia con Crizotinib, riportato efficace su altri tumori ROS1 riarrangiati. Il residuo tumorale postchirurgico di circa 12.5 cm³ è stato monitorato in corso di terapia con controlli TAC seriati, evidenziando una riduzione dimensionale progressiva fino a 5 cm³ dopo nove mesi di terapia, con successiva stabilità. Il trattamento è stato ottimamente tollerato: rilevati lieve rialzo degli indici epatici e modesta leucopenia mai tali da dover rimodulare il trattamento; eseguiti regolari controlli della funzione oculare e cardiologica risultati nella norma. Nessuna infezione polmonare grave, alcuni episodi modesti di bronchite nei mesi invernali, gestiti a domicilio. E' stata praticata regolare fisioterapia respiratoria con spirometrie stabili. Nelle ultime TAC torace sono comparse immagini suggestive per malattia interstiziale polmonare (complicanza descritta per terapia con crizotinib) per cui si è deciso di sospendere il trattamento durato due anni, con residuo stabile ridotto del 60% rispetto all'iniziale post chirurgico; tutt'ora prosegue il follow up clinico-strumentale e radiologico. Il caso riportato è un esempio dei nuovi scenari di gestione nella terapia dei tumori con l'impiego di tecniche di profilazione molecolare e di terapie mirate, per le quali restano aperti i quesiti riguardo le tossicità a breve e a lungo termine e per quanto tempo proseguire il trattamento.

P157

OLTRE LA CIANOSI: UN RARO CASO DI METAEMOGLOBINEMIA EREDITARIA

M. Tornesello¹, G. Bossù¹, G. Capoferri¹, F. Cennamo², R. Di Sario¹, R. Forestiero¹, F. Introzzi², M. Maltese², R. Morini¹, S. Rahman¹, R.P. Serra², V. Sesenna¹, A. Tignanelli², A. Tiri², E. Turrini², A. Vella¹, M. Zecca³, P. Bertolini², A. Barone²

¹Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, ²UOC Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, ³Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

Caso clinico: A.H, femmina, 13 anni, anamnesi prenatale e perinatale muta. Dai due mesi di vita, episodi di crisi epilettiche ricorrenti, cianosi periorale, acrocianosi e pro-

gressivo ritardo dello sviluppo psicomotorio. A due anni eseguiva nel paese di origine (Tunisia) dosaggio metaemoglobina (MetHb), superiore alla norma (10.1%, v.n. <1%). Nel 2019 valutata in Italia presso altro Centro: dosaggio enzimatico della NADH citocromo b5 riduttasi inferiore alla norma (1.3 UI/gr Hb, v.n. 15.36-23.06) ed indagine molecolare positiva per mutazione c463+8G>C in omozigosi del gene CYB5R3, patogenetica per metaemoglobinemia ereditaria. Data la stabilità del quadro clinico, caratterizzato da ritardo psicomotorio grave in assenza di crisi, veniva avviata terapia con acido ascorbico. Da maggio 2023 in follow-up presso il nostro Centro, esegue dosaggi periodici della metaemoglobina (novembre 2023: 10.3%, maggio 2024: 9.3%). Prosegue terapia con acido ascorbico e segue consigli per la gestione della patologia, quali l'esclusione di sostanze facilitanti la formazione di MetHb.

Discussione: La metaemoglobinemia ereditaria da deficit enzimatico della NADH citocromo b5 riduttasi è una rara patologia dovuta all'ossidazione del ferro divalente a ione ferrico della MetHb con conseguente ipossia. Si divide in due sottotipi: tipo 1, enzima instabile esclusivamente nelle cellule del sangue; tipo 2, bassa espressione/attività dell'enzima ubiquitaria, con alterazioni di importanti processi metabolici coinvolti nel neurosviluppo. La diagnosi di basa su: misurazione dei livelli MetHb, valutazione attività di CYB5R, studio del genotipo (NGS). Nelle forme ereditarie i livelli di MetHb fino a 30-40% sono ben tollerati. Oltre ad evitare l'esposizione a sostanze che inducono la formazione di MetHb, le strategie terapeutiche si basano su: blu di metilene nei casi più gravi (100-300 mg/die in base ai livelli di MetHb, in acuto 0.3-5.5 mg/kg ev); acido ascorbico (0.2-1 gr/die); riboflavina (per accelerare la riduzione della MetHb tramite la NADPH riduttasi). Tali terapie non impattano tuttavia sul danno neurologico.

P158

OLTRE L'ONCOLOGIA: I SEGNI DI IMMUNODISREGOLAZIONE COME GUIDA ALLA DIAGNOSI

M. Di Filippo¹, A. Grossi², G. Dell'Orso³, M. Strati¹, R. Tallone⁴, I. Ceccherini², P. Terranova³, M. Miano³, F. Fioredda³, L. Amoroso⁵, A. Garaventa⁵, M. Muraca⁴, C. Dufour³, A. Beccaria⁴

¹Università degli Studi di Genova, Genova, ²UO Genetica medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³UOC Ematologia, Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Centro DOPO, Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵UOC Oncologia, Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Il cancro può rappresentare la prima manifestazione degli errori congeniti dell'immunità (IEI). Tali difetti possono slatentizzarsi al seguito delle cure oncologiche.

Presentiamo il caso di un paziente con un linfoma di Hodgkin classico (sclerosi nodulare) stadio IVB e Anemia Emolitica Autoimmune diagnosticato all'età di 10 anni, trattato con chemioterapia e trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (protocollo AIEOP-LH 2004). A 1 anno dall'off-therapy, ha sviluppato piastrinopenia autoimmune cronica refrattaria trattata con Rituximab e Sirolimus, con remissione dopo 3 anni. Dai 15 anni, ha manifestato un quadro CVID-like (deficit IgG/IgA, B-memory, T-regolatorie) persistente, necessitante di terapia sostitutiva immunoglobulinica, associato a linfoproliferazione benigna e positività PCR per EBV su sangue, oltre a neutropenia idiopatica e tiroidite autoimmune. A 10 anni dalla prima neoplasia, è stato diagnosticato un linfoma di Hodgkin a istotipo differente (predominanza linfocitaria) stadio IIIA, con remissione completa dopo trattamento secondo protocollo EuroNet-PHL-LP1. La presenza di "red-flags" quali quadro CVID-like persistente post-trattamento, l'infezione cronica da EBV, l'autoimmunità e la ricorrenza del linfoma hanno posto il sospetto di una IEI sottostante. Il sequenziamento esteso dell'intero genoma ha identificato una nuova variante in emizigosi p.G278R nel gene MAGT1 X-linked. Attualmente è in corso uno studio funzionale per valutare l'espressione di NKG2D su linfociti TCD8+ e NK del paziente. Le mutazioni germinali nel gene MAGT1, causa della malattia rara XMEN (X-linked immunodeficiency with magnesium defect, EBV infection, Neoplasia), compromettono la glicosilazione del recettore NKG2D, essenziale per la sorveglianza immunitaria contro EBV nelle cellule NK e T suppressor. Gli individui affetti sono predisposti a disturbi linfoproliferativi associati a EBV e autoimmunità. Il riconoscimento degli IEI e la comprensione del legame tra immunodeficienza e cancro sono cruciali per decisioni terapeutiche e screening familiare. Questo caso sottolinea l'importanza di un'approfondimento immunologico e genetico nei lungosopravvissuti al cancro in presenza di determinati red flags.

P159

PATOLOGIA LINFOPROLIFERATIVA CUTANEA, FORME BENIGNE E FORME MALIGNI: L'ESPERIENZA FIORENTINA

I. Ferri¹, F. Trevisan¹, F. Carra¹, S. Bianchi¹, I. Trambusti¹, E. Chiocca¹, T. Casini¹, C. Filippeschi², A.M. Buccoliero³, M. Pizzi⁴, R. Santi⁵, M. Pillon⁶, A. Tondo¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, ²Dermatologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, ³Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, ⁴Anatomia patologica Generale e Citopatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova, ⁵Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare, Azienda Ospedaliera di Careggi, Firenze, ⁶Clinica di Oncoematologia Pediatrica,

Dipartimento di Salute della Donna e del bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova, Italy

La patologia linfoproliferativa cutanea in ambito pediatrico è rara e difficile da caratterizzare. La cute è la seconda sede extra-nodale per frequenza nei linfomi non Hodgkin; per definizione un linfoma cutaneo (prevalentemente T, più raramente B) implica l'assenza di malattia extra-cutanea e midollare alla diagnosi. Nell'ambito delle linfoproliferazioni cutanee esistono forme benigne non clonali; è quindi importante un'attenta valutazione clinico-strumentale e uno studio istologico accurato per differenziarle. Nei linfomi cutanei la strategia terapeutica può comprendere sia trattamenti topici che sistemici (steroidi, chemioterapici, immunoterapici). La nostra casistica degli ultimi 10 anni include 11 patologie linfoproliferative cutanee (7 maligne, 4 benigne). 1. Micosi fungoide: - R, stadio IV B (classificazione TNMB ISCL/EORTC): cute T1-2, linfonodi N3, coinvolgimento viscerale (M1), assenza di interessamento midollare e periferico (B0), trattata inizialmente con terapia steroidea sistemica, poi, per risposta incompleta con basse dosi di methotrexate orale. - M, stadio II B (T3, N0, M0, B0), trattato con terapia topica steroidea e methotrexate. - V, stadio I B (T2, N0, M0, B0), trattata con terapia topica steroidea e successivamente approccio Wait&See. 2. Linfoma B della zona marginale: - G, multiple lesioni cutanee, approccio terapeutico con steroidi sistemici e Rituximab (attualmente in terapia). 3. Linfoma linfoblastico B a localizzazione esclusivamente cutanea (cuoio capelluto): - M, trattata secondo protocollo EURO-LB 02 emendato 2009, braccio Standard. Attualmente in remissione completa a 9 anni dallo stop terapia. 4. Patologie linfoproliferative cutanee benigne: due disordini linfoproliferativi cutanei a cellule T e quattro papulosi linfomatoidi. Dalla nostra esperienza possiamo quindi affermare che, non esistendo spesso protocolli di trattamento standardizzati per l'età pediatrica, è necessario attingere all'esperienza sui pazienti adulti, utilizzando strategie personalizzate. Inoltre, in considerazione della rarità e della variabilità di tali lesioni è importante avere un approccio multidisciplinare che sia sinergico tra la figura dell'oncoematologo, del dermatologo e dell'anatomopatologo.

P160

QUALE RUOLO HA LA CHEMIOTERAPIA QUANDO L'IMMUNOTERAPIA FALLISCE? LA RISPOSTA IN UN CASO DI MELANOMA AVANZATO

F. Parisi¹, T. Battaglia¹, V. Livellara¹, A. Piccardo², P. De Marco³, C. Trambaiolo Antonelli⁴, F. Sertorio⁵, A. Garaventa¹, L. Amoroso¹

¹UOC Oncologia IRCCS G. Gaslini, Genova, ²SC Medicina Nucleare, ospedale Galliera, Genova, ³UOC Genetica Medica, IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁴UOC Anatomia Patologica IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁵UOC Radiologia IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Gli inibitori di immunocheck-points e gli

inibitori di tirosin-chinasi hanno radicalmente modificato la prognosi del melanoma metastatico, malattia tipicamente chemioresistente. Tuttavia, sono riportati in letteratura rari casi di pazienti adulti responsivi alla chemioterapia, dopo fallimento dell'immunoterapia, gold standard di I linea nel melanoma avanzato BRAF wild-type. Non sono invece descritti casi pediatrici di malattia immuno-resistente.

Caso clinico: Ragazza di 14 anni con recidiva metastatica linfonodale di melanoma, dopo 6 mesi dalla chirurgia radicale sul primitivo, localizzato in sede sovra ombelicale. La recidiva è stata confermata istologicamente su linfonodo ascellare, il sequenziamento di Sanger non ha evidenziato la mutazione del gene BRAF-V600E, l'espressione di PDL-1 in immunohistochimica risultava >1%. La paziente è stata trattata con Pembrolizumab, ogni 21 giorni per 12 mesi con iniziale risposta mista e poi completa. Ad un mese dal termine del trattamento con Pembrolizumab è stata documentata una ulteriore recidiva a livello linfonodale e polmonare, confermata istologicamente mediante biopsia linfonodale e coerente con la prima recidiva (malattia BRAF wild-type). La seconda recidiva è stata trattata con la combinazione di Cisplatino - Dacarbazina e dopo sei cicli di chemioterapia è stata documentata una risposta completa radiologica e metabolica. In corso di immunoterapia non sono stati osservati eventi avversi severi acuti o tardivi, diversamente dalla chemioterapia, complicata da tossicità ematologica di grado 3.

Conclusioni: Lo studio dell'immunoresistenza ha un interesse crescente nel melanoma dell'adulto. Si tratta invece di un ambito ancora poco esplorato nel mondo pediatrico e non sono riportati in letteratura casi come quello descritto con risposta completa alla chemioterapia dopo refrattarietà all'immunoterapia.

P161

QUANDO C'È, MA NON SI SA: UN CASO PARTICOLARE DI LINFOMA.

C. Pellegrinelli¹, M. Provenzi², M. Pillon³, A. Gianatti⁴, M. Pizzi⁵, E. Mariani¹, F. Bruni², L. Cavalleri², S.I. Tripodi², G. Gritti⁶, C. Foglia², L. D Antiga⁷

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano, ²UOS Oncoematologia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ³UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera di Padova, ⁴UOC Anatomia Patologica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ⁵UOC Anatomia Patologica Ospedale Giustiniano, Padova, ⁶UOC Ematologia ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ⁷UOC Pediatria ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

Un ragazzo di 14 anni, senza precedenti anamnestici rilevanti, si presentava per addominalgia da 15 giorni, in assenza di altri segni/sintomi. All'esame obiettivo si evidenziava massa dura in ipogastrio, non dolente/mobile, eseguiti esami ematici (non significativi) e strumentali: alla TC addome presenza di formazione di dimensioni massime di 135 mm nel contesto

dell'adipe mesenteriale, indissociabile da ansa digiunale (spessore 11 mm), linfadenopatie addominali e splenomegalia. L'agobiopsia della massa diagnosticava linfoma T a cellule mature, Ki67 pari al 90%, CD30+, ALK-. Per la sede e l'istotipo tumorale, veniva eseguito screening per celiachia, risultato positivo. L'esame PET-TC total body e l'aspirato midollare stadiavano il linfoma allo stadio III, IPI score 2. Avviato inizialmente trattamento con cicli AIEOP ALCL 99 con aggiunta di anti-CD30 (Brentuximab-Vedotin) prima di ogni blocco chemioterapico. In considerazione della buona tolleranza al trattamento con risposta completa con dubbia focalità, si proseguiva con Blocchi BFM-LNH97 Like. La rivalutazione di malattia mostrava una buona risposta al trattamento, ma per persistenza di tessuto tumorale residuo, il paziente verrà sottoposto a second-look chirurgico e ad auto-TCSE. Presentiamo questo caso per la rarità di un caso di EATL, che rappresenta solo il 5% dei pazienti con PTCL. Nel 90% della popolazione la celiachia è sottodiagnosticata, ed il mancato riconoscimento rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di questo raro linfoma intestinale. Il trattamento per il linfoma a cellule T mature in ambito pediatrico è estrapolato da studi sulla popolazione adulta: nonostante strategie di chemioterapia intensive e l'uso del consolidamento con auto-TCSE la prognosi rimane sfavorevole (EFS 35% e OS 25% a 5 anni). Nel 33% dei casi i pazienti recidivano entro 8.5 mesi dal termine delle cure. Fattori prognostici negativi sono la presentazione avanzata di malattia, la resistenza al trattamento e l'elevato rischio di perforazione intestinale.

P162

QUANDO IL FENOTIPO CLINICO INGANNA: UN CASO DI JAK3-DEFICIENCY

C. Visconti¹, S. Cenciarelli¹, E. Fratini¹, F. Tucci¹, G. Consiglieri¹, S. Recupero¹, M. Migliavacca¹, V. Gallo¹, F. Ferrua¹, V. Calbi¹, E. Sieni², M.L. Coniglio², C. Cifaldi³, G. Di Matteo³, M.P. Cicalese¹, M.E. Bernardo¹, A. Aiuti¹, F. Barzaghi¹

¹Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, ²Oncoematologia Pediatrica IRCCS Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, ³Unità di Immunoinfettivologia Pediatrica IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Il deficit di JAK3 è una rara forma di immunodeficienza severa combinata (SCID) a trasmissione autosomica recessiva. Si caratterizza per infezioni ricorrenti, aumentata suscettibilità a patogeni opportunisti, diarrea cronica e difetto di crescita. Il sospetto diagnostico si basa sul quadro clinico e sull'immunofenotipo (T-, NK-, B+). La conferma diagnostica è genetica. Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è il cardine del trattamento. Descriviamo il caso clinico di una bambina nata a termine da genitori non consanguinei, dopo gravidanza normodecorsa; anamnesi familiare silente; sviluppo neurologico e crescita staturo-ponderale di

norma. A 2 anni ha manifestato broncopolmonite bilaterale da *M. pneumoniae*, necessitante supporto ventilatorio non invasivo ed antibiotico terapia endovenosa. A 7 anni ha sviluppato linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) post-varicella, necessitante ricovero in terapia intensiva per grave insufficienza respiratoria, scadimento delle condizioni cliniche generali e diffuse lesioni cutanee emorragiche. Trattata con supporto ventilatorio non invasivo, terapia antivirale, antibiotica, steroidea ed immunoglobuline. Nel sospetto di un quadro di immunodeficienza sottostante, eseguiva immunofenotipo con riscontro di marcata riduzione delle sottopopolazioni linfocitarie (T, B, NK). Iniziava pertanto profilassi con immunoglobuline, antivirale, antifungino ed anti-*P.jiroveci*. Funzionalmente la paziente presentava difetto di attività citotossica dei NK con normale attività di degranulazione dei linfociti T citotossici. Ad approfondimento diagnostico eseguiva esoma mirato al quesito clinico con riscontro di due varianti in eterozigosi composta nel gene *JAK3*: c.217 C>T origine paterna, e c.3005_3007delACA di origine materna, non precedentemente descritte. Il western blot confermava un'espressione francamente ridotta della proteina, supportando la diagnosi di SCID da deficit di *JAK3*. La paziente è stata quindi candidata, all'età di 10 anni, a TCSE da donatore allogenico non familiare HLA-identico con esito favorevole. In conclusione, pazienti con SCID possono avere fenotipo clinico atipico pertanto l'ausilio della genetica consente di individuare il meccanismo patogenetico sottostante, permettendo un trattamento mirato, precoce e spesso potenzialmente curativo.

P163

QUANDO IL FERRO NON SI ACCUMULA

R. Forestiero¹, A. Vella¹, V. Uliana², G. Bossù¹, G. Capoferri¹, F. Cennamo³, R. Di Sario¹, F. Introzzi³, M. Maltese³, R. Morini¹, S. Rahman¹, R.P. Serra³, V. Sesenna¹, A. Tignanelli³, A. Tiri³, M. Tornesello¹, E. Turrini³, P. Bertolini³, A. Barone³

¹Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, ²UOC Genetica Medica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, ³UOC Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, Italy

E, femmina, 8 anni, giungeva alla nostra attenzione per riscontro di iperferritinemia (2049 ng/mL) agli esami ematici eseguiti in corso di accertamenti per effluvio. Le indagini eseguite (emocromo, funzionalità epato- renale e tiroidea, indici di flogosi, assetto lipidico, marziale, pannello immunologico/autoimmunitario) sono risultati nella norma. Da segnalare persistenza dell'iperferritinemia, in assenza di segni e/o sintomi di rilievo. Anamnesi familiare positiva (madre e ava materna) per iperferritinemia e cataratta in età precoce. E. ha eseguito valutazione oculistica che ha evidenziato la presenza di minuscole opacità puntiformi dei nuclei dei cristallini. La valutazione genetica è stata completata da analisi del gene *FTL* che ha confermato la presenza nella bam-

bina e nella linea materna della variante c.-167C>T in eterozigosi, patogenetica per la sindrome iperferritinemia ereditaria-cataratta (HHCS). La HHCS è caratterizzata da livelli elevati di ferritina sierica, in assenza di accumulo di ferro, e cataratta precoce bilaterale. È una patologia rara la cui diagnosi viene spesso misconosciuta. La sindrome è determinata da una mutazione nel gene *FTL* responsabile della mancata regolazione della produzione della ferritina-L, che quindi viene secreta causando iperferritinemia, in assenza di accumulo di ferro di deposito determinato in genere dalla subunità H. In genere la trasmissione genetica è di tipo autosomica dominante, con varie mutazioni riconosciute. Clinicamente si presenta con cataratta precoce e bilaterale dovuta probabilmente all'accumulo di ferritina-L a livello del cristallino. La cataratta si instaura lentamente e ha caratteristiche tipiche che la differenziano dalle altre forme, perciò, questa sindrome potrebbe essere ipotizzata inizialmente dall'oftalmologo. Dal punto di vista laboratoristico l'unico riscontro è l'iperferritinemia con restante assetto marziale nella norma. La conferma diagnostica si basa sempre sull'analisi genetica. Il trattamento consiste nella correzione della cataratta. Il follow-up è laboratoristico e specialistico, mirato al controllo dell'opacità del cristallino.

P164

QUANDO L'IPERFERRITINEMIA IN AMBULATORIO EMATOLOGICO PEDIATRICO SI RIVELA UNA RARA PATOLOGIA EREDITARIA

V. Munaretto¹, V. Piazza¹, F. Crosti², F. Bertola², S. Martellosi¹, C. Pizzato¹

¹Pediatria, Ospedale Ca' Foncello, Treviso, ²Genetica Medica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy

D. è una ragazza di 14 anni, originaria della Romania, che viene inviata in visita ematologica per riscontro ematochimico, in benessere, di iperferritinemia confermata in due determinazioni. Agli esami D. presentava un emocromo normale, profilo biochimico completo con funzionalità d'organo nella norma, iperferritinemia (573 ng/mL) con restante assetto marziale nella norma (sideremia 91 ug/dL, saturazione della transferrina 20%). L'esame obiettivo era regolare. La percentuale della saturazione della transferrina normale, assieme agli accertamenti prescritti di secondo livello: ematochimici (indici di flogosi, autoimmunità, analisi delle mutazioni del gene *HFE*), cardiologici, radiologici (RX torace, ecografia addome), urinari (es. urine e cupremia) hanno permesso di escludere un sovraccarico di ferro e patologie gastrointestinali, reumatologiche, infettive e ematologiche. Alla visita oculistica prescritta si segnala riscontro di iniziali opacità lenticolari multiple bilaterali. Nel sospetto a questo punto di una Sindrome dell'Iperferritinemia-Cataratta ereditaria, rara forma di iperferritinemia genetica a trasmissione autosomica dominante, è stato eseguito emocromo ai familiari con riscontro di iperferritinemia (1700 ng/mL) nel

padre. Veniva quindi organizzata a D. e al padre l'indagine genetica che ha confermato il sospetto diagnostico per entrambi: evidenziata la variante c.-171C>G della regione 5' non codificante del gene L Ferritina. In conclusione: è importante per l'ematologo pediatra, di fronte ad un caso di iperferritinemia, avviare un iter diagnostico che permetta di distinguere forme associate a un sovraccarico marziale *versus* forme di iperferritinemia senza accumulo di ferro, forme acquisite *vs* forme primitive ereditarie, alcune delle quali più rare come quella descritta. Il riconoscimento di ciascuna patologia permette una presa in carico specialistica, un adeguato counseling familiare e la possibilità, qualora necessario, di avviare terapie mirate.

P165

QUANDO LA TERAPIA CADE A PENNELLO: NUOVE POSSIBILITÀ NELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO NELLA LEUCEMIA LINFATICA ACUTA

M.V. Vorini¹, F. Petruzzello², R. Parasole², G. Roti³, L. Pagliaro³, R. Zamponi³, P. Mirabelli², A. Cianflone², G. Maisto², M. Tarsitano⁴, G. Fazio⁴, G. Cazzaniga⁴, G. Menna², P. Stellato², S. Buffardi²

¹Dipartimento di pediatria, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine, ²Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale pediatrico Santobono-Pausilipon, AORN, Napoli, ³Translational Hematology and Chemogenomics Laboratory, Università di Parma, ⁴Centro di ricerca Tettamanti, Università di Milano Bicocca, Ospedale Fondazione MBBM/San Gerardo, Monza, Italy

Nel trattamento dei pazienti con Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) classificati come alto rischio non sempre è possibile identificare le cause del fallimento delle chemioterapie. La medicina di precisione rappresenta il futuro per le forme resistenti alla terapia convenzionale. Abbiamo studiato presso il laboratorio di Translational Hematology and Chemogenomics (THEC) dell'Università di Parma la sensibilità delle cellule leucemiche di una forma di LLA resistente ai più comuni farmaci chemioterapici e biologici, al fine di individuare una terapia personalizzata. Ragazzo di 15 anni affetto da LLA-B, con analisi citogenica/trascrittomica positiva per: • t(5;9)(q31;p24): descritta nelle sindromi mieloproliferative; • trascritto di fusione TNIP1::JAK2, non descritto in letteratura. I riarrangiamenti di JAK2 sono generalmente associati ad una maggiore frequenza di fallimento e/o persistenza di malattia residua minima (MRD) al termine dell'induzione. La MRD al giorno +15 mostrava più del 10% di blasti, classificando il paziente come early high risk; la MRD del giorno +33 risultava elevata e ancora positiva al giorno +64. Per documentare una eventuale resistenza alla chemioterapia è stato inviato un campione di sangue midollare e periferico al THEC per studiare il profilo di risposta ai chemioterapici e farmaci biologici. Le cellule mostravano una resistenza quasi totale alla

maggior parte dei chemioterapici previsti da protocollo; tuttavia, risultavano sensibili agli inibitori di bcl, del proteosoma e dell'istone deacetilasi. Alla luce di tali risultati abbiamo aggiunto al trattamento un inibitore di BCL2 (Venetoclax), molecola utilizzata in studi clinici nelle forme refrattarie/resistenti. Il paziente ha recentemente iniziato il Venetoclax, con buona tolleranza del farmaco che proseguirà in associazione a 2 cicli di Blinatumomab, anticorpo monoclonale indicato nelle LLA resistenti/recidivate. Sebbene non sia ancora possibile predire la risposta *in vivo* del trattamento, le innovative metodologie riguardanti il Drug Profiling Response aprono nuovi scenari su possibili strategie terapeutiche mirate utilizzabili in caso di fallimento alla chemioterapia tradizionale.

P166

RETINOPATIA PURTSCHER-LIKE (PLR) IN UNA PAZIENTE CON HLH FAMILIARE (FHL) REFRATTARIA E COMPLICATA: DISCUSSIONE EZIOPATOLOGICA E IPOTESI DIAGNOSTICHE

L. Rossini¹, R. Parrozzani², M.E. Zannin³, E. Varotto¹, A. Biffi¹, S. Rinieri⁴, M. Tumino⁵, A. Todesco⁵

¹Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche e Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino Azienda Ospedaliera di Padova, ²UO di Oftalmologia Dipartimento di Neuroscienze, Padova, ³Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova, ⁴DH Oncoematologia Pediatrica AOU S. Anna, Ferrara, ⁵Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche Azienda Ospedale Università Padova, Italy

La PLR è una rara microvasculopatia retinica acuta caratterizzata da multiple aree biancastre bilaterali del polo posteriore con risparmio periarteriolare, con o senza emorragie retiniche, associata a patologie metaboliche, vascolari, infiammatorie/connettività, emboliche, pressorie, infettive. La patogenesi più accreditata è l'occlusione microembolica delle arteriole precapillari retiniche. Descriviamo una lattante con FHL2 EBV-associata, resistente/refrattaria a HLH-2004, Ruxolitinib, Emapalumab e complicata da numerosi eventi infettivi. EBV responsivo a Rituximab all'esordio e alla riattivazione. Allo-TCSE all'età di 11 mesi; al giorno+12 resezione intestinale per perforazione acuta in disordine linfoproliferativo a cellule B periferiche polimorfo,EBV-positivo solo su tessuto. Nel post-operatorio, grave SIRS e AKI pre-renale. La paziente veniva trattata con Rituximab. Al giorno+50 veniva riscontrato gravissimo deficit visivo. Al fundus oculi/RET-CAM, retina bianco-giallastra disomogenea, vasi congesti/tortuosi, addensamenti biancastri tipo essudati duri lungo le arcate vascolari, non emorragie, ischemia foveale: quadro vasocclusivo con ischemia retinica bilaterale, compatibile con PLR. L'approfondimento diagnostico, incluso prelievo di umor acqueo, non ha rilevato agenti eziologici. In letteratura sono riportati un caso di PLR in un paziente

adulto post-TCSE in LLA con microangiopatia; un adulto con HLH/CMV; due pediatriche con HLH rispettivamente associata a dermatomiosite e disfibrinogenemia familiare. Nella nostra paziente, lo stato infiammatorio/CID proprio dell'HLH con deposito vascolare di fibrina e/o la grave ipertensione seguita da shock/SIRS, sembrano le ipotesi eziopatogenetiche più verosimili della retinopatia occlusiva. La PLR si presenta con alterazioni acute del visus e può essere trattata solo se prontamente riconosciuta; vista la giovanissima età, ciò non è stato possibile nella nostra paziente, attualmente in remissione di malattia ma con deficit visivo persistente e pressoché completo. A nostra conoscenza, questo è il primo caso riportato di PLR in paziente con fHLH. Uno stretto monitoraggio con fundus oculi dei pazienti a rischio, soprattutto in età preverale, permetterebbe una diagnosi tempestiva ed un trattamento precoce al fine di preservare la funzione visiva.

P167

RICONOSCI QUEL CHE CONOSCI...

V.A. Carella¹, P. Giordano², M. Buono², G. Basile², L.P. Brescia², V. Cecinati²

¹Università degli Studi "Aldo Moro", Bari, ²Istituto Ospedaliero SS. Annunziata, Taranto, Italy

Introduzione: La sindrome di Lynch (LS) è una condizione predisponente all'insorgenza precoce di neoplasie, causata da mutazioni germinali di uno dei quattro geni di riparazione dei mismatch del DNA: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. I tumori ovarici sono rari in pediatria e hanno caratteristiche di malignità nel 10-30% dei casi. L'associazione tra LS e carcinoma ovarico epiteliale (EOC) è descritta.

Caso clinico: A gennaio 2023 una paziente di 15 anni giungeva alla nostra attenzione per dolore addominale ricorrente. Gli esami strumentali dimostravano la presenza di formazione espansiva pelvica ed emipelvica sinistra dalle dimensioni approssimative massime di circa 18 cm CC su piano sagittale x 12,5 cm LL, con aspetto pluriconcamerato ed a contenuto fluido con effetto compressivo sulla vescica e sull'utero con elevato contrast-enhancement dopo mdc. Si associava aumento dei livelli di CA125. Effettuava intervento di annessiectomia sinistra con enucleazione di duplice cisti ovarica destra con ovaroraffia. All'esame istologico diagnosi di tumore sieroso borderline bilaterale dell'ovaio, con pattern micropapillare. In considerazione del quadro insolito per l'età e della localizzazione bilaterale dopo discussione multidisciplinare sono stati effettuati sei cicli di chemioterapia adiuvante (Paclitaxel + Carboplatino) da giugno a ottobre 2023 ed eseguita analisi molecolare su DNA con Next Generation Sequencing che evidenziava mutazione eterozigote di PMS2, con diagnosi di LS. La paziente è attualmente in remissione ed in stress follow-up multidisciplinare.

Conclusioni: Nei casi di patologie tumorali rare in età

pediatrica è necessario effettuare uno studio genetico per la ricerca di sindromi predisponenti patologie neoplastiche. In questo caso il carcinoma ovarico giovanile ci ha condotto alla diagnosi di LS.

P168

RICOSTITUZIONE AUTOLOGA IN RIGETTO PRIMARIO DI TCSE: VALUTAZIONE RISCHI-BENEFICI DEL SECONDO TRAPIANTO IN UN CASO COMPLICATO

C. Cereda¹, M. Adavastro¹, A. Buonsante¹, G. Ottaviano², M. Verna², S. Bonanomi², A. Balduzzi¹

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano, ²Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Introduzione: Il rigetto è rara complicanza di TCSE, associato ad elevata mortalità. Fattori di rischio sono condizionamenti a ridotta intensità e HLA-mismatching. Un secondo trapianto è considerato valida strategia di salvataggio.

Caso clinico: Paziente di 15 anni con LLA-BII MPAL ipodiploide, in sindrome di Li-Fraumeni, veniva sottoposto a TCSE-BM HLA 9/10 MUD dopo condizionamento TBI-etoposide, profilassi GvHD con ATLG, ciclosporina e methotrexate. Attecchimento piastrinico al g+26; per ritardo nell'attecchimento PMN, dal g+28 al g+32 si somministrava G-CSF, con successiva persistente dipendenza. Dal g+43 compariva aplasia trilineare, midollo povero e chimerismo declinante: veniva diagnosticato rigetto primario e si prevedeva secondo TCSE. L'immediato post-TCSE veniva complicato da rash cutaneo eritematoso (BSA>50%) al g+3, interpretato come GvHD iperacuta (grado II sec. Magic) e tiflite (*Citrobacter braaki* e *Klebsiella oxytoca*). Al riscontro di perforazione ciecale al g+89, nonostante l'aplasia profonda, si procedeva a resezione ileo-ciecale urgente, con confezionamento di ileostomia, supportato da due infusioni di granulociti. Il blocco della ricanalizzazione nel post-operatorio, per infezione della ferita chirurgica (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus gallinarum*, *Bacterioides fragilis*) veniva risolto con revisione della stomia. Dal g+96 seguiva parziale ricostituzione autologa, con MRM negativa e normalizzazione dei valori di PMN con G-CSF quotidiano, indi on-demand, pur con trasfusione-dipendenza piastrinica.

Discussione: Sebbene la ricostituzione autologa sia associata a maggior rischio di recidiva, la persistente negatività della MRM ha indotto a soprassedere sul secondo trapianto, per la fragilità del paziente, per ileostomia e Li Fraumeni, fino a 6 mesi dal trapianto, quando, a risoluzione della complicanza addominale, si considera chiusura della stomia, finalizzata ad eliminare un fattore di rischio, non potendo escludere necessità di ulteriore terapia, evidenziabile al monitoraggio mensile di malattia.

Conclusioni: Questo caso sottolinea la necessità di attenta valutazione rischio-beneficio su molteplici versanti di rischio ematologico, infettivo, chirurgico, di un

secondo trapianto in rigetto primario in leucemia acuta in pazienti ad alto rischio.

P169

RISCONTRO DI SOSPETTA NEOFORMAZIONE DEI TESSUTI MOLLI IN PAZIENTE PEDIATRICO: CASE REPORT

G. Pecchia¹, A.C. Romano¹, G. Liotto¹, M.A. Capozza², S. Ruotolo², M.G. Pionelli², M. Capasso², N. Capoluongo³, F. De Gregorio², A. Perrella³, M.E. Abate²

¹Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali (DISMET), Sezione Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, ²Unità Operativa Complessa (UOC) di Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ³Unità Operativa Complessa (UOC) di Malattie Infettive Emergenti e ad Alta Contagiosità, Azienda Ospedaliera Cotugno, Napoli, Italy

Un bambino di 9 anni presentava tumefazione dura a livello della parete toracica sinistra, con cute sovrastante arrossata, dolente alla palpazione, associata a linfoadenopatia ascellare omolaterale. Alla RX torace emergeva area di rarefazione ossea a carico dell'ottava costa sinistra. Ecograficamente, il tessuto appariva disomogeneo, ipervascularizzato al Color-Doppler. La TC mostrava a livello della settima ed ottava costa sinistra tumefazione dei tessuti molli con estensione sia esterna che interna al piano costale, con area ipodensa, con estensione verso il piano muscolare adiacente, senza definizione di margini netti; lieve reazione periostale delle suddette coste, linfonodi ascellari omolaterali pericentimetrici. Nel sospetto di lesione eteroplasica, eseguiva PET-TC che mostrava disomogenea captazione del radiofarmaco in corrispondenza della neoformazione (SUV max 6) e delle linfadenopatie ascellari (SUV max 2.1). I markers tumorali risultavano negativi. Lo screening infettivologico evidenziava positività della sierologia per Bartonella Quintana. Si osservava, inoltre, suppurazione della lesione. Pertanto, si effettuavano esami colturali e si introduceva antibiotico terapia sistemica. Non potendo escludere l'ipotesi di un sarcoma, si procedeva a biopsia per valutazione istologica, che mostrava tessuto di granulazione cronico con foci di ascessualizzazione compatibili con processo infettivo-infiammatorio cronico. Pertanto il consulente infettivologo modificava antibiotico terapia con introduzione di macrolide, con miglioramento clinico-strumentale. I sarcomi rappresentano il 6-8% dei tumori pediatrici dei tessuti molli. Il Sarcoma di Ewing, ha incidenza tra 1 e 15 anni ed frequente interessamento della gabbia toracica (34%). Il sintomo principale è il dolore associato a massa palpabile. Il quadro necrotico-emorragico può simulare un processo infettivo. L'infezione da Bartonella Quintana (Febbre da trincea) è caratterizzata da febbre ricorrente e mialgie, ed è trasmessa dai *Pediculus humanus*. È un quadro meno usuale della più frequente Malattia da graffio di gatto da Bartonella

Henselae. Nel nostro caso, la presentazione era atipica per il coinvolgimento dei tessuti molli e l'assenza di febbre in paziente immunocompetente.

P170

SECONDI TUMORI IN ETÀ PEDIATRICA: UN CASO DI CARCINOMA A CELLULE RENALI INSORTO DOPO MEDULLOBLASTOMA

F. Parisi¹, P. Collini², V.G. Vellone³, G. Gaggero³, V. Livellara¹, A. Verrico⁴, M. Molteni⁴, E. Arkhangelskaya⁵, B. Damasio⁵, S. Avanzini⁶, F. Palo⁶, S. Sorrentino¹

¹UOC Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Struttura Semplice Tumori dei Tessuti Molli, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ³UOC Anatomia Patologica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴UOSD Neuro-Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵UOC Radiologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶UOC Chirurgia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Il carcinoma a cellule renali (CCR) è un tumore raro in età pediatrica, rappresentando circa il 2% delle diagnosi di neoplasia renale. Nel 50% dei casi presenta traslocazioni della famiglia MiFT, in particolare riarrangiamenti di TFE3. Il 15% dei casi è secondario a trattamento chemioterapico per altre neoplasie. In letteratura un solo caso è descritto dopo medulloblastoma. Viene qui riportato un secondo caso di CCR insorto dopo trattamento CT/RT per medulloblastoma.

Caso clinico: Riportiamo il caso di una bambina trattata con chemioterapia ad alte dosi e radioterapia craniospinale all'età di 4 anni per medulloblastoma metastatico con riscontro ecografico incidentale di una neoformazione renale destra dopo 8 anni dal termine dei trattamenti. I reperti ETG, CEUS e RM deponevano per una cisti complessa, pertanto la paziente è stata sottoposta ad eminefrectomia. L'esame istologico documentava un carcinoma a cellule renali TFE3-riarrangiato, stadio I TNM.

Conclusioni: Il carcinoma a cellule renali insorto in pazienti trattati in precedenza per medulloblastoma è un riscontro raro, essendone descritto solo un altro caso in letteratura. La sorveglianza strumentale per il rischio di neoplasie renali secondarie a chemioterapia dovrebbe pertanto essere presa in considerazione anche in pazienti con pregresse neoplasie del SNC.

P171

SINDROME EMOLITICA POST-TRASFUSIONALE RITARDATA IN PAZIENTE CON SICKLE CELL DISEASE

I. Ferri¹, F. Trevisan², F. Carra², E. Sieni², E. Chiocca², S. Bianchi², I. Fotzi², T. Casini², A. Tondo², D. Cuzzubbo²

¹Scuola di Specializzazione in pediatria, Università degli

Studi di Ferrara, ²Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italy

La Sindrome Emolitica Post-trasfusionale Ritardata (Delayed Hyperemolysis Transfusion Reaction, DHTR) è una severa complicanza, tipicamente descritta nei pazienti con Sick Cell Disease (SCD) in cui i sintomi spesso sono confusi con crisi dolorose. Presentiamo il caso di T, femmina africana di 25 anni, affetta da SCD omozigote in terapia con Idrossiurea (HU). A dicembre/2023 episodio di Acute Chest Syndrome (ACS), sottoposta a eritroexchange (EEX). Trattandosi di secondo episodio di ACS malgrado HU a dose piena, si impostava regime trasfusionale cronico con EEX in combinazione con HU. Dopo 4 settimane dall'EEX Hb 6,9 g/dl, pertanto effettuata emotrascuzione semplice. Dopo 72 ore, ricovero presso altro nosocomio per comparsa di febbre, astenia e dolori scarsamente responsivi a terapia antalgica; agli esami ematici grave anemia emolitica (Hb 4.4 g/dl, LDH 1613, bilirubina totale 6 mg/dl). Impostata terapia antalgica con morfina, terapia antibiotica e terapia trasfusionale. Per persistente anemizzazione trasferimento presso il nostro Centro dove, nel sospetto di DHTR, veniva iniziata terapia steroidea associata a immunoglobuline. Nell'arco di 24 ore scadimento clinico, grave anemia (Hb 3.5 g/dl) e ulteriore incremento degli indici di emolisi. Il test di Coombs diretto, risultato positivo, ed il riscontro allo studio elettroforetico di un rapporto HbA/HbS in netto favore dell'HbS (95%), malgrado le pregresse trasfusioni, hanno permesso di confermare la diagnosi di DHTR. Inserito Eculizumab (4 dosi) con progressivo miglioramento clinico e risalita dei valori di emoglobina. Completa risoluzione del quadro di DHTR già dopo le prime 3 dosi. La DHTR è una rara ma potenzialmente fatale complicanza trasfusionale e deve essere considerata in presenza di un'inspiegabile persistenza di emolisi dopo recente trasfusione, soprattutto nei pazienti SCD. Eculizumab, anticorpo monoclonale anti-C5, è descritto in letteratura come efficace trattamento di seconda linea e suggerito anche dalle recenti linee guida dell'American Society of Hematology nei pazienti non responsivi a corticosteroidi/immunoglobuline.

P172

SINDROME IPEREOSINOFILA IN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DI WILLIAMS

M. Marinelli¹, J. Pianese², F. Stocchi², E. Mariggio², V. Coletti², F. Fabozzi², M. Romano², M. Lodi², A. Angi³, F. Benini⁴, A. Fichera⁴, C. Sogaro⁵, R. Caruso², M. Luciani², V. Paganelli², L. Strocchio², R. De Vito⁶, G. Palumbo², K. Girardi²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona; Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica,

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ³Scuola di Specializzazione in Ematologia, Sapienza Università di Roma; Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁴Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Università di Roma La Sapienza, Roma; Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁵Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma; Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁶UOC Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Il riscontro di eosinofilia in età pediatrica e nei giovani adulti è frequente e prevalentemente secondario ad allergie, infezioni parassitarie e fungine. Raramente sono identificate alterazioni molecolari specifiche che configurano la diagnosi di sindrome ipereosinofila. Descriviamo il caso di X.P, un ragazzo caucasico di 24 anni affetto da sindrome di Williams e seguito dalla nascita presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ricoverato per dolore addominale persistente ed ingravescente. Clinicamente il paziente presentava splenomegalia (milza palpabile all'ombelico trasversa). L'emocromo mostrava un quadro di eosinofilia associato a lieve anemia e piastrinopenia (GB 6.230/mmc, N 1.110/mmc, E 3.760/mmc, Hb 9,5 g/dl, PLT 100.000/mmc). Veniva posta diagnosi di diverticolite ascessualizzata e intrapresa terapia antibiotica endovenosa ad ampio spettro con beneficio. Tuttavia, nel follow-up veniva osservata persistenza di eosinofilia e splenomegalia. Pertanto, il paziente veniva sottoposto a biopsia osteomidollare che mostrava una cellularità aumentata (99% circa); la serie mieloide era costituita prevalentemente da eosinofili in diversi stadi maturativi in assenza di fibrosi. Non alterazioni all'analisi del cariotipo e FISH su sangue midollare. Richiesto lo studio molecolare per le sindromi ipereosinofile (BCR-ABL1, FIP1L1/PDGFRa e JAK2 V617F), veniva identificata positività del trascritto FIP1L1/PDGFRa, confermando la diagnosi di sindrome ipereosinofila. Il paziente ha intrapreso Imatinib, ottenendo una risoluzione dell'eosinofilia dopo due settimane di trattamento, in assenza di eventi avversi significativi. La valutazione dopo 6 mesi di terapia ha mostrato una risposta ematologica completa, con riduzione significativa della splenomegalia. In letteratura non è riportata una correlazione tra la Sindrome di Williams e le sindromi ipereosinofile. Il caso clinico riportato è molto interessante perché sottolinea come anche in pazienti con sindromi genetiche costituzionali già note possano manifestarsi disordini clonali acquisiti che necessitano di una gestione clinica e terapeutica multidisciplinare.

P173**SINDROME IPERFERRITINEMIA-CATARATTA IN ETÀ PEDIATRICA: UNA DIAGNOSI RARA**

S. Pelli¹, G.M. Ferrari², L. Ocello³, S. Gamba³, A. Piperno⁴, P. Corti²

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Ferrara, Ferrara;* ²*Pediatria Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza;* ³*Pediatria Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza;* ⁴*SSD Malattie Rare, disordini del metabolismo del ferro, Fondazione IRCCS, San Gerardo dei Tintori, European Reference Network - EuroBloodNet, Monza;* *Centro Ricerca Tettamanti, Monza, Italy*

La sindrome iperferritinemia-cataratta è un disordine a trasmissione autosomica dominante dovuto a mutazione del gene della L-ferritina caratterizzato da elevati livelli sierici di ferritina senza sovraccarico di ferro e insorgenza precoce di cataratta, a volte anche congenita, per l'accumulo tossico della ferritina nel cristallino. Riportiamo 3 casi pediatrici: due fratelli diagnosticati nei primi mesi di vita per familiarità per la patologia (madre, zio materno e nonno materno affetti), la terza diagnosticata a 10 anni di età. Quest'ultima, inviata nel sospetto di emocromatosi, in anamnesi presentava diagnosi di cataratta alla nascita; lo studio familiare ha mostrato una mutazione de novo (mutazione Pavia 1 per sostituzione nucleosidica G32A, stessa mutazione riscontrata nell'altra famiglia). I valori di ferritina in tutti i casi in benessere, confermati a più controlli, erano estremamente elevati (range 901-1414 ng/ml) con saturazioni della transferrina sempre normali (range 10-24%). Sebbene la sindrome iperferritinemia-cataratta sia una condizione estremamente rara (prevalenza <1/1.000.000) è importante che il paziente venga inviato presso centri referenti per il corretto riconoscimento della patologia, lo studio familiare, l'impostazione del follow-up oculistico del caso. La diagnosi di cataratta in giovane età, tanto più nei primi anni di vita o alla nascita deve prevedere la valutazione dell'assetto del ferro.

P174**STORIA DI UN'OTORREA... SENZA FINE**

R. De Santis¹, B.M. Mongelli², F. Lotti¹, M. Foglia¹, A. Maggio¹, F. Amato³, I. Cassitti³, F. Ippedico³, A. Signore³, A.M. D'Apolito³, C. Criscenzo³, A. Spirito¹

¹*Oncoematologia pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo;* ²*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari;* ³*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia, Italy*

C, 2 anni, giunta alla nostra attenzione per approfondimento clinico-strumentale per otorrea destra ricorrente negli ultimi 12 mesi, senza febbre o otalgia, e dopo

numerose valutazioni orl e cicli di antibiotico-terapia. Negli ultimi mesi comparsa di laterodeviante del capo verso destra. Gli esami ematochimici mostravano emocromo e coagulazione normali, indici di flogosi negativi, coltura del secreto auricolare negativo, rx torace ed etg addome nella norma. La TC mostrava tessuto patologico che oblitera le cavità aeree dell'orecchio medio con fenomeni erosivi dell'osso temporale dx e occipitale, e comunicazione con la fossa cranica posteriore. Il tessuto circonda il processo odontoide dell'epistrofeo e aggetta nel forame magno e nel canale spinale, improntando il midollo. Proseguiva con RM: "lesione espansiva distruttiva del basicranio con coinvolgimento della fossa cranica posteriore e delle prime vertebre cervicali". I reperti angio mostravano anche interessamento del distretto artero-venoso locale. Eseguiva biopsia della lesione dal rinofaringe, non diagnostica. Data la complessità del quadro, con il supporto neurochirurgico, eseguiva intervento di mastoidectomia destra e biopsia con referto istologico di "emangioendotelioma Kaposiforme del basicranio". Alla luce delle condizioni cliniche critiche, posizionava collare cervicale, e per il rischio di sintomi legati al sequestro vascolare, avviava terapia cortisonica per 4 settimane e chemioterapia con Vincristina per 24 settimane, secondo Linee Guida SISAV 2020. La rivalutazione radiologica evidenziava miglioramento della nota lesione, per cui proseguiva il trattamento con VCR e pulses di PDN per altri 6 mesi. Attualmente in follow-up clinico e strumentale, con attento monitoraggio della conta piastrinica e dei dimeri.

Conclusioni: L'emangioendotelioma Kaposiforme è un tumore vascolare aggressivo molto raro, con esordio nel periodo neonatale o nell'infanzia, ma con basso potenziale metastatico. Varia in dimensioni, tipo e gravità con presentazione clinica eterogenea. È caratterizzato da aggressiva infiltrazione dei tessuti e può complicarsi con il fenomeno di Kasabach-Merritt, che provoca piastrinopenia e CID.

P175**TERAPIA CON RITUXIMAB E ERITROPOIETINA IN UN LATTANTE CON ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE REFRATTARIA**

R. Fumo¹, G. Menna², C. De Fusco², G. Giagnuolo², G. Beneduce², P. Stellato²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Salerno;* ²*UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Oncologia Ematologia e Terapie cellulari, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy*

L'anemia emolitica autoimmune (AEA) è un disturbo ematologico raro, con un'incidenza annua nella popolazione pediatrica di 0.8-1.25/100.000 soggetti <18 anni. Descriviamo il caso di Salvatore, giunto all'età di 80 giorni per ipotonia e ittero, severa anemia (Hb 4.2 g/dl; MCV 103.4 fl; WBC 16000/mm³; PLT 354000/mm³) con incremento degli indici di emolisi (BT 13.37 mg/dl; BI 12.3 mg/dl; LDH 766 U/ml; Aptoglobina <0.10 g/L)

in assenza di organomegalia e con anamnesi muta per assunzione di farmaci o altri eventi. Il test di Coombs diretto è risultato positivo anti-IgG e anti-C3d con basso titolo di agglutinazione a freddo, configurandosi come una AEA mista. Lo screening infettivologico era negativo. La terapia con Prednisone ad alte dosi (5 mg/Kg/die) combinata con infusione di immunoglobuline (500 mg/Kg per 4 giorni) si dimostrava inefficace persistendo necessità di supporto trasfusionale; compariva inoltre reticolocitopenia (nadir 17000/mm³). Le sottopopolazioni linfocitarie mostravano aumento di linfociti B CD19+ (33%) per cui si è deciso di somministrare Rituximab (375 mg/mq/dose corretto per peso <10 Kg a 12.5 mg/Kg per 4 settimane) che ha determinato progressiva riduzione dell'emolisi dopo la seconda somministrazione. Contestualmente si è supportata la ripresa reticolocitaria con eritropoietina (3000 UI/settimana). Attualmente, a due mesi dall'esordio, il paziente è in remissione completa. Considerata la precoce età di insorgenza e la possibile manifestazione autoimmune di immunodeficienze, è stato praticato studio NGS con evidenza in eterozigosi di variante patogenetica c.741_742dup p.(Glu248Glyfs*5) del gene NBN, associato a "Sindrome da frammentazione cromosomica di Nijmegen" a trasmissione autosomica recessiva, che non appare correlata al fenotipo clinico del nostro paziente. Sono attualmente in corso SNP-array e studio di segregazione familiare. Nel primo anno di vita il Rituximab si è dimostrato efficace nel trattamento delle AEA refrattarie, tuttavia è necessario uno stretto follow-up per l'elevato rischio di ricaduta e per il monitoraggio degli effetti a lungo termine.

P176

SE NON È T, È B. ESORDIO DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA B IN PAZIENTE CON MUTAZIONE GERMINALE DI RUNX 1

F. Rignani¹, I. Spinelli¹, P. Giordano², M. Buono², G. Basile², L.P. Brescia², G. Lassandro³, P. Giordano⁴, V. Cecinati²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari*, ²*SC di Pediatria, Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Santissima Annunziata, Taranto*, ³*UO Pediatria Generale e Specialistica B. Trambusti, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Policlinico di Bari*, ⁴*UO Pediatria Generale e Specialistica B. Trambusti, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Policlinico di Bari, Referente Ematologia Pediatrica, Direttore Centro Emofilia Pediatrico, Bari, Italy*

Introduzione: Le mutazioni germinali di RUNX1 sono alla base della sindrome piastrinica familiare autosomica dominante con associate neoplasie mieloidi, nota anche come disturbo piastrinico familiare RUNX1 (RUNX1-FPD). I pazienti con RUNX1-FPD possono sviluppare difetti quali-quantitativi delle piastrine. Con un'età di esordio mediana di 29 anni questi pazienti possono sviluppare sindromi mielodisplastiche, leucemie mieloidi acute (AML), leucemia linfoblastica acuta (ALL)-T e linfomi.

Descriviamo il caso di un paziente con ALL-B con mutazione germinale di RUNX1.

Caso clinico: A Giugno 2022 giungeva alla nostra attenzione un paziente di 16 anni, con piastrinopenia esordita ad 11 anni ed anamnesi familiare suggestiva per RUNX1-FPD (madre e nonna materna decedute per AML, zio materno affetto da ALL-T). Per il riscontro di ipereosinofilia persistente (valore max 5030 /mm³) veniva effettuato agoaspirato midollare con diagnosi di LLA-BCP. Veniva quindi avviato il trattamento secondo protocollo AIEOP BFM ALL 2017 e avviata la ricerca mediante NGS di RUNX1 con evidenza di mutazione di RUNX1 (c.967+2_967+5delTAAG). All'analisi sono stati sottoposti anche il padre del ragazzo e i due fratelli, con esito negativo. Dopo la fase di induzione, per gli elevati livelli MRD al g+ 33, il paziente è stato classificato come "early High Risk". Ha intensificato il trattamento secondo le indicazioni del protocollo, riducendo i livelli di MRD al g+96, e completato il trattamento in 24 mesi, raggiungendo la remissione completa dalla malattia.

Conclusioni: Il disturbo piastrinico familiare è una trombocitopenia rara causata da mutazioni di RUNX1 con predisposizione allo sviluppo di sindromi mielodisplastiche, AML e ALL-T. Aneddotici i casi descritti di pazienti con ALL-B e mutazioni germinali di RUNX1, di cui ne descriviamo uno con insorgenza in età pediatrica.

P177

TROMBOSI DELL'ATRIO DESTRO IN LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA: ESPERIENZA DEL CENTRO AIEOP BARI

M. Dibenedetto¹, M. Grassi¹, T. Acquaviva², E. Scisci¹, R. Rando¹, T. Perillo¹, C. Raguseo¹, R. Angarano¹, R.M. Daniele¹, P. Muggeo¹, N. Santoro¹

¹*UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Bari*, ²*UOC Cardiocirurgia Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Bari, Italy*

Introduzione: La trombosi atriale destra (RAT, Right Atrial Thrombosis) costituisce una rara, ma potenzialmente grave complicanza del trattamento della LLA. In letteratura pochi dati sono disponibili in età pediatrica. **Materiali e Metodi:** Abbiamo condotto uno studio retrospettivo in pazienti con LLA, trattati presso il nostro centro, tra Gennaio 2011 e Maggio 2024, sottoposti a valutazioni cardiologiche seriate. **Risultati.** RAT diagnosticata in 6/196 (3%) pazienti; 5/6 LLA-B (1 recidiva testicolare), 1 LLA-T, 6/6 maschi, età mediana 8 anni (range 5-17). La diagnosi è stata incidentale in 6/6 pazienti asintomatici, mediante ecocardiogramma transtoracico, in 4/6 (66%) durante chemioterapia, in 2/6 allo stop therapy. 4/6 (66%) erano portatori di CVC alla diagnosi di RAT. Morfologicamente i trombi risultavano sessili, immobili, di diametro massimo pari a mediana di 10,5 mm (range 4-16 mm). Nessun paziente ha presentato complicanze RAT-correlate. 6/6 pazienti sono stati trattati in prima

linea con LMWH e successiva rimozione del CVC quando presente; in nessuno di questi casi si è assistito a riduzione del trombo. Pertanto, in 4/6 (66%) è stata avviata terapia con TAO, in 2/6 (33%) è stata avviata terapia con NAO. In 3/4 pazienti in TAO è stata osservata risoluzione dopo un tempo pari ad una mediana di 6 mesi (range 5-7), in 1/4 risposta parziale (terapia in corso). In 1/2 pazienti in NAO è stata osservata progressione del trombo con shift a TAO (terapia in corso), in 1/2 pazienti risposta parziale (terapia in corso). Nessun paziente ha presentato complicanze emorragiche correlate alla terapia anticoagulante.

Conclusioni: Il trattamento con LMWH e la rimozione del CVC non sono risultati sufficienti per ottenere risoluzione di RAT nei nostri pazienti. Il possibile impiego di TAO o NAO deve essere valutato nei pazienti non responsivi al trattamento con LMWH. Ulteriori studi sono necessari per lo studio della RAT nei pazienti con LLA.

P178

TUMORE MEDIASTINICO A CELLULE GERMINALI IN MUTAZIONE C.1228-2A>G DEL GENE CBL: CASO CLINICO

J. Lasagna¹, C. Caridi¹, A. Beccaria², V. Capra³, P. De Marco⁴, F. Romano³, M. Muraca², R. Tallone²

¹Università degli Studi di Genova, Genova, Italia,

²Centro DOPO, Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³UOC Genomica e Genetica Clinica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Le RASopatie sono causate da mutazioni germinali in geni che codificano per proteine coinvolte nella via di trasduzione del segnale RAS/MAP/kinasi, la cui disregolazione influisce sullo sviluppo embrionale. Clinicamente sono caratterizzate da dismorfismi facciali, cardiopatia congenita, cardiomiopatia ipertrofica, iposomia, anomalie ectodermiche e scheletriche, deficit cognitivo, alterazioni del metabolismo, ritardo di crescita e suscettibilità a tumori rari.

Caso clinico: Presentiamo il caso di un ragazzo con anamnesi remota negativa tranne lieve ritardo delle tappe psico-motorie in assenza di familiarità oncologica o consanguineità. All'età di 17 anni per ingravescenti algie a carico degli arti inferiori, febbricola serotina e calo ponderale, viene eseguita RMN lombosacrale con evidenza di tessuto patologico infiltrativo sacro-iliaco bilateralmente. Nel sospetto oncologico eseguito imaging con evidenza di massa principale mediastinica in parte calcifica (6x11,7x11,6 cm) e stiramento dei grossi vasi limitrofi, noduli polmonari e localizzazioni ossee (costa, sterno, bacino). L'istologia ha posto diagnosi di neoplasia a cellule germinali a componente seminomatosa. Avviati quindi VI cicli PEB (bleomicina, etoposide, platino) con remissione anche a 5 anni dalla fine delle cure. Il

paziente presentava habitus peculiare: pectus excavatum, palato ogivale, naso prominente, ipoplasia mandibolare, orecchie a coppa, clinodattilia IV dito piede sx, scoliosi destro-convessa. Per la tipologia e localizzazione di malattia e dei dismorfismi riscontrati, sono stati eseguiti cariotipo e CGH array(180k) risultati negativi. La successiva analisi NGS (Next-Generation-Sequencing) del trio familiare ha permesso la diagnosi di S.Noonan-like per variante patologica de novo c.1228-2A>G del gene CBL.

Conclusioni: CBL è un proto-oncogene che svolge un ruolo chiave nell'insorgenza e progressione tumorale, nello sviluppo ematopoietico e nella regolazione delle cellule T. Mutazioni germinali di CBL sono associate a predisposizione oncologica (leucemia mielomonocitica giovanile, mastocitosi sistemica, tumore polmonare) e anomalie vascolari. Non risultano riportati invece casi analoghi a quello presentato di tumore mediastinico a cellule germinali in mutazione analoga del gene CBL.

P179

UN CASO CLINICO COMPLESSO – NON SOLO SICKLE CELL DISEASE

I. Trambusti¹, E. Sieni¹, I. Ferri¹, A. Tondo¹, L. Vatiere², P. Duchini², M. L'erario², Z. Ricci², I. Pagnini³, E. Marrani³, V. Mastrolia³, I. Maccora³, G. Simonini³, D. Cuzzubbo¹

¹Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, ²Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, AOU Meyer IRCCS, Firenze, ³Unità di Reumatologia, Centro ERN-Reconnet, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

I pazienti affetti da Sickle cell disease (SCD) presentano una attivazione deficitaria della via alternativa del complemento con elevato rischio infettivo. L'insorgenza di malattie autoimmuni (AI) è ampiamente riportata. Seraphim, 7 anni, SCD in terapia con idrossiurea, viene condotta al DEA per comparsa di febbre, astenia e vomito. Severa anemizzazione (2.9 gr/dl), reticolocitopenia, incremento indici di flogosi, PCR parvovirus B19 positiva, sierologie (IgM e IgG) positive per CMV, EBV e Parvovirus e ipergammaglobulinemia. Iniziato supporto emotrasfusionale e terapia antibiotica ad ampio spettro. Per iperpiressia persistente (>10 giorni), comparsa di rash malare, lesioni vasculitiche agli arti, linfadenopatie al collo ed iniziale ectasia delle coronarie (>2DS - <2,5 DS) all'ecocardiografia, nel sospetto di sindrome di Kawasaki atipica eseguite 2 infusioni di IVIG alte dosi. Nei giorni successivi comparsa di epatosplenomegalia, iperferitinemia (45000 ng/ml), piastrinopenia, ipofibrinogenemia, compatibile con sindrome da attivazione macrofagica (MAS). Iniziata terapia con Kineret e steroidi (CS). Franca positività ANA e anti-dsDNA pertanto posta diagnosi di LES complicato da MAS ed iniziata terapia con CS boli. Rapido peggioramento respiratorio ed instabilità emodinamica, trasferita in

TIP e rapidamente intubata; terapia massimale per MAS (CS, ciclosporina, ciclofosfamide) con rapido miglioramento dei parametri ematochimici di MAS ma grave e progressivo peggioramento polmonare; eseguite inoltre 2 dosi di eculizumab e iniziato emapalumb (uso compassionevole). Nei 2 mesi successivi lento ma progressivo miglioramento del quadro polmonare, dimessa dopo 4 mesi di degenza. Attualmente in terapia combinata (idrossiurea e EEX ogni 4 settimane), micofenolato e ciclofosfamide mensile. Posta indicazione a trapianto CSE al completo recupero, trattamento curativo per SCD e LES. La coesistenza di AI e SCD non è infrequente. Le manifestazioni cliniche delle AI possono restare a lungo misconosciute nei soggetti affetti da SCD per l'overlap dei sintomi/segni clinici delle due malattie sistemiche potendo causare un ritardo nella diagnosi e nell'inizio di un trattamento efficace.

P180

UN CASO DI BETA TALASSEMIA MAJOR TRASFUSIONE INDIPENDENTE A 30 MESI DI VITA

S. Gamba¹, F. Cazzaniga¹, C. Zuccoli¹, S. Pelli¹, F. Crosti², G.M. Ferrari¹, P. Corti¹

¹Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²UC Genetica Medica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Presentiamo il caso di un bambino riferitoci a 12 mesi di vita per lieve anemia microcitica (Hb 10.1g/dL, MCV 66.4fL, reiculociti 189*10⁹/L) in familiarità per beta talassemia (genitori entrambi portatori di tratto beta talassemico). La morfologia eritrocitaria mostrava anisopoichilocitosi con presenza di diverse emazie a bersaglio e l'HPLC ha evidenziato emoglobina fetale estremamente elevata (82%) con bassa HbA2 (1,4%), non emoglobine anomale; l'eritropoietina era pari a 185 mU/mL. L'analisi molecolare dei geni beta globinici ha evidenziato la presenza in eterozigosi composta di due mutazioni $\beta 0/\beta 0$: c.118C>T (p.Gln40Ter), acquisita dalla madre di origini siciliane e c.315+1G>A (IVS 2-1), acquisita dal padre campano; non mutazioni sui geni alfa. Stante la persistenza nei mesi di lieve anemia e la trasfusione indipendente, venivano eseguiti approfondimenti sui geni gamma globinici che hanno evidenziato due mutazioni puntiformi nei geni HBG1 (c.-29G>A) e HBG2 (158C>T). Oggi, a 30 mesi di vita, il bambino si mantiene in buone condizioni cliniche generali con adeguato accrescimento staturale e sviluppo psicomotorio, assente splenomegalia e dismorfismi per patologia, con valori emoglobinici più che discreti (Hb medi 8.8g/dL, range 8.4-9.5) anche in corso di intercorrenze infettive. Questo caso evidenzia come la persistenza di emoglobina fetale per mutazione dei geni gamma globinici possa migliorare significativamente il fenotipo talassemico, mimando *in vivo* il meccanismo d'azione della terapia di gene editing in sviluppo per il trattamento della talassemia.

P181

UN CASO DI ERITROCITOSI CONGENITA IN SINDROME DA IPERACCRESCIMENTO

S. Pelli¹, G.M. Ferrari², L. Ocello³, S. Gamba³, F. Cazzaniga³, P. Corti²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Ferrara, Ferrara; ²Pediatria Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Pediatria Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; ³Pediatria Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; ³Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza, Italy

Riportiamo il caso di un bambino nato da gravidanza insorta tramite FIVET, peso alla nascita di 3400g (85°pct), lunghezza 51cm (89°pct) e CC di 36cm (97°pctP); emocromo dei genitori nella norma, in anamnesi familiare si segnalano eventi trombotici gravi nel gentilizio. A fronte di un uno sviluppo neuro-cognitivo e psicomotorio nella norma, si segnala costante macrosomia armonica (peso, altezza e CC >>>97°pct). A 4 anni in benessere riscontro occasionale di eritrocitosi confermata a più controlli (Hb 19.1-21.7 g/dl, Htc 61-67%, GR 8.28-8.39 x10¹²/L) con elevata eritropoietina (37 mU/mL). Le indagini delle principali cause di eritrocitosi secondaria risultano negative (ecografia addome, ecocardiografia, Rx torace). Si escludono forme clonali, enzimopatie eritrocitarie, emoglobine instabili o con alterata affinità per l'ossigeno; le indagini genetiche per mutazioni sui geni VHL, JAK2, EPOR, BPGM, EGLN1 ed EPAS risultano negative. Le indagini endocrinologiche per l'iperaccrescimento mostrano un'età ossea avanzata (circa +3 anni rispetto all'anagrafica) con sovrappeso (BMI 29.78), non deficit ormonali, IGF1 nella norma. La valutazione genetica conferma l'iperaccrescimento armonico, senza problematiche tipicamente associate alle sindromi da overgrowth (disabilità intellettiva, malformazioni o dismorfismi, ipoglicemia, aracnodattilia, ipotonia o episodi critici). Il whole exome sequencing non identifica varianti patogenetiche per eritrocitosi o sindromi da iperaccrescimento. Si conclude per una eritrocitosi idiopatica, verosimilmente su base genetica (le mutazioni note coprono oggi circa il 40% di tali forme) in un quadro di overgrowth. Stante i valori ematochimici e la familiarità per eventi trombotici, pur in assenza di sintomi, dall'età di 9 anni (età attuale 11 anni) inizia salassoterapia a cadenza mediamente bimestrale, procedura ben tollerata, volta a mantenere l'ematocrito <55%.

P182

UN CASO DI LINFOMA A GRANDI CELLULE B IRF4 RIARRANGIATO IN ETÀ PEDIATRICA

A. Guarina¹, A. Trizzino², G.A. Restivo¹, M. Comella², G. Bellina³, M. Pizzi⁴, P. D'Angelo⁵

¹UOC di Oncoematologia pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ²UOC di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina

e Benfratelli, Palermo, ³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Palermo, ⁴UOC di Anatomia Patologica, Azienda Ospedale-Università Padova, ⁵UOC di Oncoematologia pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

Introduzione: Il linfoma a grandi cellule B (DLBCL) IRF4 riarrangiato è un'entità rara in età pediatrica. Descriviamo il caso di un bambino con DLBCL stadio II con riarrangiamento di IRF4.

Caso clinico: Maschio, 6 anni. Per persistenza di linfadenopatia laterocervicale destra, in assenza di altri segni/sintomi associati, è stato sottoposto ad escissione linfonodale; la TC TB ha evidenziato incremento volumetrico del pilastro tonsillare destro (DT 2 cm) con enhancement post-contrastografico e multipli linfonodi aumentati di dimensione bilateralmente, il maggiore di 2 cm a sinistra in sede laterocervicale perigiugulare superiore. Alla PET TB iperaccumulo del radiofarmaco in corrispondenza di quota tissutale aggettante nel lume retrofaringeo (SUV max 13.43) di pertinenza della tonsilla palatina destra; alcuni linfonodi in sede laterocervicale (II livello) dotati di sfumata iperfissazione (SUV max 2) e disomogenea captazione laterocervicale destra, in esiti di intervento biotico escissionale. LDH e restanti esami nella norma. L'esame istologico ha permesso di definire diagnosi di linfoma non Hodgkin a grandi cellule B diffuso (CD20+, CD3, CD5-, CD23, CD10+, BCL6+, MUM 1+ >40%, C-myc <40%CD30, Ki 67 pari a circa 95%) con riarrangiamento di IRF4. È stata intrapresa chemioterapia secondo Protocollo LNH97 R2 + immunoterapia con rituximab.

Discussione e Conclusioni: Il DLBCL IRF4 riarrangiato è stato recentemente riconosciuto come entità distinta, caratterizzata dalla traslocazione di IRF4, soprattutto con i geni Ig ed introdotta come entità provvisoria nella classificazione WHO nel 2017. Nelle più grandi casistiche pediatriche in letteratura è descritto nel 5-10% dei casi; arriva al 20% se compresi anche i giovani adulti. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di malattia localizzata, stadio precoce, coinvolgente soprattutto il distretto testa-collo con interessamento dell'anello del Waldeyer e ha un'ottima prognosi. Sembra infatti che il riarrangiamento IRF4 rappresenti un fattore prognostico favorevole indipendente.

P183

UN CASO DI POLICITEMIA VERA IN ETÀ PEDIATRICA

A. Guarina¹, M. Comella¹, G.A. Restivo¹, D.F.G. Russo¹, A. Trizzino¹, A. Trizzino¹, S. Tropia¹, P. D'Angelo¹

¹UOC di Oncoematologia pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

Introduzione: La Policitemia Vera (PV) è una neoplasia mieloproliferativa estremamente rara in età pediatrica:

l'incidenza globale è 0.82/100.000/anno. Presentiamo il caso di un ragazzo con PV.

Caso clinico: 15 anni, per astenia, dolori, cefalea ed alterazioni del visus esegue emocromo con riscontro di Hb 20.2 g/dl, HT 61.5%, GB 12.660/mm³, PLTs 765.000/mm³. Presenta cute eritrosica e splenomegalia. Viene eseguito un primo salasso ed inizia idratazione. La ricerca su sangue midollare evidenzia la mutazione V617F di Jak2, con alleli mutati 54%, per cui si conferma la PV. La biopsia osteomidollare (BOM) risulta compatibile con PV; elettroforesi dell'Hb, visita oculistica e RM encefalo sono nella norma. Prosegue salassoterapia per mantenere un HT <45%, senza la somministrazione dell'aspirina a basse dosi per riscontro di malattia di Von Willebrand acquisita, con regressione della sintomatologia.

Discussione: La PV nel 97% dei casi è dovuta a mutazione di Jak2-V617F; è caratterizzata da eritrocitosi e rischio tromboemorragico. La restante sintomatologia è aspecifica. Per la diagnosi sono necessari, secondo la classificazione WHO 2016, tre criteri maggiori (Hb >16.5 g/dl, HT >49%, aumento della massa eritrocitaria, BOM con ipercellularità trilineare, mutazione di Jak2-V617F o esone 12) o i primi due maggiori + criterio minore (eritropoietina <alla norma). La progressione fibrotica, ed il rischio trombotico e di trasformazione leucemica nel bambino sono più rari rispetto all'adulto. Non esistono linee guida terapeutiche specifiche dell'età pediatrica. Il trattamento dipende dalla fascia di rischio trombotico: i pazienti a basso rischio (età <60 anni e anamnesi negativa di trombosi) ricevono salassoterapia ed aspirina a basse dosi, quelli ad alto rischio, terapia citoridutiva.

Conclusioni: Diagnosticare e trattare precocemente la PV è fondamentale: in considerazione del fatto che non esistono raccomandazioni specifiche per l'età pediatrica, la presa in carico del paziente risulta ancora insidiosa.

P184

UN CASO DI SINDROME DI COLLET SICARD DA METASTASI DI SARCOMA DI EWING

A. Guarina¹, V. Messina², G.A. Restivo¹, M. Comella¹, L. Di Pasquale³, C. Gallo⁴, G. Paviglianiti⁵, P. D'Angelo⁶

¹UOC di Oncoematologia pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ²UOC di Otorinolaringoiatria, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Palermo, ⁴UOC di Neuroradiologia, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ⁵UOC di Radiodiagnostica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ⁶UOC di Oncoematologia pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

Introduzione: La sindrome di Collet-Sicard (CSS) è la paralisi unilaterale del IX, X, XI e XII nervo cranico. Una delle principali cause sono i tumori. Descriviamo il

caso di recidiva di sarcoma di Ewing (ES) con CSS in un ragazzo.

Caso clinico: Maschio, a 15 anni diagnosi di ES del femore sinistro con metastasi polmonari, trattato secondo Protocollo ISG AIEOP EW2, necrosi post chirurgia 70%. Per progressione di malattia polmonare dopo lo stop therapy, è stato sottoposto a metastasectomia di 2 lesioni polmonari, a 8 cicli TEMIRI ed a RT sui polmoni. A distanza di un anno dal 2° stop therapy, recidiva locale con neoformazione nel contesto dei muscoli vasto intermedio ed adduttore lungo della coscia sinistra, sottoposto ad asportazione chirurgica e a successiva RT locale. Nel post operatorio riscontro di afonia, per cui è stato sottoposto a valutazione ORL con riscontro di deficit funzionale della motilità linguale per paralisi dell'emilato sinistro, anche in distretto velo-faringeo e laringeo per paralisi dell'emilaringe sinistra, con sospetta CSS da localizzazione di malattia. La RM e la TC encefalo hanno confermato la presenza di quota tissutale a livello del canale ipoglosso e foro lacero posteriore, con coinvolgimento ed infiltrazione della vena giugulare e del seno sigmoideo, con estensione nel versante endocranico a livello della cisterna bulbo cerebellare laterale.

Discussione e Conclusioni: La CSS è causata dalla lesione degli ultimi 4 nervi cranici con sintomatologia caratterizzata da afonia/disfonia, disfagia, disgeusia, deviazione della lingua, disartria. Le principali cause sono lesioni metastatiche, lesioni vascolari, soprattutto la dissezione della carotide interna ed i traumi (frattura del condilo e frattura di Jefferson). In letteratura sono descritti principalmente casi dovuti a metastasi di adenocarcinoma di mammella e prostata, che spesso metastatizzano al basicranio, o tumori glomici. Ad oggi non sono descritti casi di CSS da localizzazione di ES.

P185

UN CASO DIVENTATO "VIRALE"

R. De Santis¹, A.M. D'Apolito², M. Foglia¹, F. Lotti¹, F. Amato², C. Criscenzo², A. Signore², I. Cassitti², F. Ippedico², B.M. Mongelli³, A. Maggio¹, A. Spirito¹

¹Oncoematologia pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia, ³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari, Italy

C, 11 anni, giungeva per iperpiressia persistente e resistente ai comuni antipiretici, in assenza di segni di localizzazione. Quattro mesi prima, un ricovero per febbre persistente secondaria ad infezione da Sars-Cov2. Agli esami ematici presentava: pancitopenia (GR 3.83 milioni/mcl, PLT 118.000/mcl, GB 1.390/mcl), indici di flogosi aumentati (ferritina 517 ng/ml, PCR 11,8 mg/dl) e allo screening infettivologico aumento delle copie di HHV-6 nel sangue (7.400.000). L'ecografia addome-collo documentava epatosplenomegalia e linfadenopatie multiple, reperti confermati alla TC total body. L'aspirato midollare mostrava una cellularità reattiva con isolati fenomeni

di emofagocitosi. La presenza di febbre persistente, pancitopenia, splenomegalia, iperferritinemia, emofagocitosi midollare e il progressivo aumento delle copie di HHV-6, hanno confermato il sospetto di sindrome emofagocitica secondaria. Per mancata defervescenza, il paziente avviava terapia con Immunoglobuline, Ganciclovir e metilprednisolone, sia pur in assenza di segni di malattia HHV-6 correlata. Progressivo miglioramento delle condizioni cliniche con defervescenza. Cinque mesi dopo il ricovero, controllo clinico in Reumatologia: esami ematochimici ed ecografia addome nella norma; negativizzazione delle copie di HHV-6 nel sangue. Per escludere una forma primitiva familiare abbiamo eseguito un approfondimento genetico, risultato negativo. Inoltre, lo studio delle citochine proinfiammatorie ha mostrato livelli di CXCL9 e CXCL10 indosabili, IL-18 29.000 pg/ml (v.n. <500), cellule CD8+ attivate 19% (v.n. <11%). La linfocitosi emofagocitica (HLH) è una sindrome infiammatoria scatenata da triggers di diversa natura, anche infettiva. I criteri clinico-laboratoristici per la diagnosi (almeno cinque su otto) comprendono: Febbre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, splenomegalia, citopenie in almeno due linee cellulari, ipertrigliceridemia o ipofibrinogenemia, ferritina >500 ng/ml, sCD25 ≥ 2400 U/ml, bassa o assente attività cellulare NK, emofagocitosi in midollo, liquor o linfonodi.

Conclusioni: Nel nostro paziente l'elevata replicazione virale e la presenza di cinque criteri diagnostici, hanno permesso il tempestivo riconoscimento della patologia, in cui il trattamento precoce è fondamentale per evitare più gravi sequele.

P186

UN DEFICIT METABOLICO CON FENOTIPO COMPATIBILE CON UN ERRORE CONGENITO DELL'IMMUNITÀ.

G. Dell'Orso¹, L. Arcuri¹, M.C. Giarratana¹, S. Pestarino¹, E. Massacesi¹, D. Guardo¹, E. Palmisani¹, F.N. Perri², G. Rosti³, F. Madia⁴, F. Pierri⁵, S. Giardino⁵, A. Grossi⁶, S. Volpi⁷, F. Faravelli³, F. Fioredda¹, M.C. Schiaffino², M. Faraci⁵, C. Dufour¹, M. Miano¹

¹UOC Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²UOC Clinica Pediatrica-Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³UOC Genomica e Genetica Clinica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵UOSD Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶UOSD Genetica e Genomica delle Malattie Rare, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁷UOC Reumatologia e Malattie Autoinfiammatorie, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Un bambino di 3 anni veniva ricoverato per comparsa di gastroenterite associata a candidosi orale, grave dermatite al podice, infezioni cutanee in sede di lesione traumatica, associate ad anemia normocitica, piastrinopenia, linfopenia non severa generalizzata e ipogammaglobulinemia. Nei mesi precedenti il bambino aveva presentato periodi di alvo alterno e addominalgie ricor-

renti, e la mamma riportava perdita di capelli, radi e fini. In seguito in corso di rettorragia con piastrinopenia e anemizzazione acuta, l'approfondimento EGDS mostrava mucosa rettale con modesto infiltrato infiammatorio misto e distorsioni epiteliali compatibili con una colopatia a pattern apoptotico e sospetto di "very Early Onset Inflammatory Bowel Disease (VEO-IBD)" su base di errore congenito dell'immunità. Agli esami immunologici, buona risposta al vaccino HBV, proliferazione linfocitaria e funzionalità granulocitaria nella norma, lunghezza dei telomeri normale. Il pannello NGS immuno-ematologico è risultato negativo per varianti patogenetiche. Veniva avviata terapia steroidea con metilprednisolone con rapido beneficio e sospensione di programma di trapianto di midollo. Il bambino era figlio di genitori consanguinei, un fratello era deceduto per cause ignote, mentre una sorella all'età di 10 mesi era deceduta dopo una sindrome da attivazione macrofagica esitata in multi-organ failure dopo infezione da adenovirus. Nei mesi successivi, si riscontravano fratture metatarsi bilaterali e un nuovo episodio di addominalgia con vomiti ripetuti e transitoria riduzione delle piastrine con ipogammaglobulinemia. La valutazione dell'esoma, grazie alla disponibilità di materiale genetico della sorella deceduta, permetteva di evidenziare nei due bambini la variante c.1310C>T del gene SLC5A6 in omozigosi, ereditata dai genitori eterozigoti. I deficit di biotina, acido pantotenico e acido lipoico, confermati ai test metabolici specifici e secondario al difetto del trasportatore multivitaminico sodio-dipendente, determinano un'alterazione a carico di processi cellulari che in questi pazienti hanno determinato alterazioni quantitative e qualitative del sistema immunitario. La diagnosi genetica ha permesso l'avvio di una terapia supplementare mirata.

P187

UN LINFOMA.. DA BATTICUORE!

R. De Santis¹, I. Cassiti², A. Maggio¹, M. Foglia¹, A. Spirito¹, F. Lotti¹, B.M. Mongelli³, F. Ippedito², A. Signore², A.M. D'Apolito², F. Amato², C. Criscenzo²

¹Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, ²Scuola di Specializzazione di Pediatria Università degli Studi di Foggia, ³Scuola di Specializzazione di Pediatria Università degli Studi di Bari, Italy

D, 9 anni, giungeva tramite PS per disfagia, febbricola, calo ponderale, astenia, dispnea, prurito da circa 2 settimane. A ricovero riscontro di tosse, iperpiressia, tachicardia (130 bpm), saturazione in aria ambiente 94%, pressione arteriosa 90/60 mmHg; all'emocromo anemia normocitica, VES 70 mm, fibrinogeno 478 mg/dl, LDH 280 U/l. Eseguiva in urgenza RX torace e TC total body: al torace massa mediastinica di 10-11 cm che dislocava trachea, aorta, tronchi sovraortici e comprimere ilo polmonare sinistro, tronco brachio-cefalico omolaterale e gran parte della vena cava superiore; emitorace sinistro ipoespanso e ridotto di volume, minimo

versamento pleurico; importante versamento pericardico reattivo (spessore ≥ 5 cm). Addome negativo; al collo conglomerati linfadenopatici laterocervicali, linfonodi pericentimetrici sopraclavicolari e in tutti i livelli laterocervicali. L'ETG cuore confermava massivo versamento pericardico con collabimento del tetto dell'atrio destro. Per severo rischio di tamponamento e instabilità emodinamica, si trasferiva in ambiente cardiologico per monitoraggio continuo. Per persistenza di versamento e tachicardia si anticipava in urgenza la terapia steroidea con dosi incrementali di prednisone (fino a 40 mg/m²), in attesa di eseguire diagnosi istologica. Per la lenta riduzione del versamento pericardico (33 mm in sesta giornata) e del rischio anestesilogico, in accordo con i cardiologi e gli anestesisti, si eseguiva exeresi del linfonodo sovraclaveare sinistro, senza complicanze. L'esame istologico confermava diagnosi di Linfoma di Hodgkin classico a cellularità mista ricco di istiociti CD 30+ CD15+ CD20+ lieve..., EBV negativo. Completamento strumentale con PET total body. Stadiazione secondo Ann-Arbor: stadio IIB sovradiaframmatico bulky mediastino. Si arruolava nel protocollo "Studio multicentrico AIEOP PHL 2021"; è attualmente in cura.

Conclusioni: il massivo versamento pericardico sintomatico, con necessità di anticipo della terapia cortisonica, pur in assenza di esame istologico diagnostico ma esami strumentali evocativi di patologia linfoproliferativa, rendono il caso emblematico. L'approccio multidisciplinare è fondamentale nella gestione con successo di casi gravi e complessi.

P188

UN RARO CASO DI DLBCL SPLENICO AD ESORDIO CON SINDROME PARANEOPLASTICA IPERCALCEMICA

B. Macri¹, M. Tessitore², S. Fecarotta¹, G. Giagnuolo³, R. Cuccurullo³, G. Beneduce³, A. De Matteo³, N. Marra³, S. Buffardi³, G. Menna³

¹Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Salerno, ³Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari, UOC Ematologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) è una variante di Linfoma non Hodgkin meno frequente in età pediatrica. Più rari in questa fascia d'età sono l'interessamento splenico isolato e l'esordio clinico con segni e sintomi di sindrome paraneoplastica ipercalcemica. Descriviamo il caso di una paziente di 14 anni giunta alla nostra osservazione per un quadro di poliuria, polidipsia, vomito, dolore addominale e severa splenomegalia. Gli esami ematochimici praticati mostravano crasi ematica nella norma, ipercalcemia (>15 mg/dl), ipomagnesemia, ipopotassemia, fosforemia nella norma, livelli di PTH e 25-OH colecalciferolo ridotti,

aumento di LDH, creatininemia e azotemia. □ Per l'ipercalemia acuta iniziava iperidratazione, terapia con furosemide e per mancata risposta con acido zolendronico. Lo striscio periferico, l'aspirato midollare e la biopsia osteomidollare praticati nel sospetto di emopatia acuta facevano escludere la presenza di clonalità. Eseguita ecografia addome che mostrava splenomegalia ad ecostruttura sovvertita per presenza di grossolana formazione espansiva disomogenea; dato poi confermato alla PET-TC total body. Effettuava quindi biopsia splenica che mostrava aspetti morfologici e immunofenotipici compatibili con Linfoma diffuso a grandi cellule B, Germinal Centre-type. Pertanto la paziente iniziava trattamento chemioterapico secondo protocollo AIEOP LNH 97+Rituximab, schema R2. Dopo aver praticato Blocco A+ Rituximab e Blocco B+Rotuximab, per persistenza di malattia alla rivalutazione strumentale, la paziente veniva sottoposta a trattamento chemioterapico intensificato secondo schema R4 e successivamente a splenectomia. L'esame istologico in toto della milza asportata escludeva la presenza di immagini ascrivibili alla pregressa malattia linfoproliferativa. Il caso clinico presentato descrive una forma rara di DLBCL per morfologia, per esordio clinico e sede di localizzazione. In età pediatrica i dati a riguardo sono limitati in letteratura. E' verosimile, tuttavia, che l'ipercalemia sia causata dall'ipersecrezione del Peptide-correlato al PTH da parte delle cellule neoplastiche, avendo escluso un'origine paratiroidea primaria, una forma Vitamina D-dipendente e un'attività osteolitica metastatica.

P189

UN RARO CASO DI IMMUNODEFICIENZA DA MALASSORBIMENTO EREDITARIO DI FOLATI

M. Tessitore¹, B. Macri², A. De Matteo³, P. Stellato³, R. Cuccurullo³, C. De Fusco³, G. Beneduce³, G. Aloj³, G. Frisso⁴, G. Menna³, G. Giagnuolo³

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Salerno,* ²*Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli,* ³*Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari, UOC Ematologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli,* ⁴*CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli, Italy*

Il malassorbimento ereditario dei folati (HFM) è un raro disordine autosomico recessivo, causato da mutazioni del gene SLC46A1, codificante per il trasportatore di membrana PCFT espresso nel tratto gastrointestinale e nei plessi corioidei. Il quadro clinico è caratterizzato da pancitopenia, immunodeficit e sintomi neurologici. Presentiamo il caso di una lattante di 3 mesi, primogenita di genitori non consanguinei, ricoverata per citopenia e gengivostomatite. Le indagini all'ingresso mostravano pancitopenia, deficit di folati e ipogammaglobulinemia, screening infettivologico ed autoimmunitario

negativi. L'aspirato midollare mostrava mielopoiesi trilineare con scarsa maturazione, cariotipo e studio dei progenitori in coltura nella norma. La tipizzazione linfocitaria evidenziava deficit NK e CD4/CD45RO. Nel sospetto di una insufficienza midollare secondaria a immunodisregolazione, praticava studio genetico per immunodeficienze, terapia sostitutiva con Immunoglobuline endovena e folati per os, senza beneficio, per cui iniziava supplementazione parenterale di folati. La paziente presentava deterioramento clinico con quadro di microangiopatia trombotica e conseguente insufficienza renale acuta che richiedeva trattamento dialitico. Lo studio genetico evidenziava mutazione in omozigosi del gene SLC46A1, confermata in eterozigosi sui genitori. Le insufficienze midollari secondarie a immunodeficit possono manifestarsi con quadri molto gravi se non riconosciute. L'HFM è un disordine rarissimo e il quadro clinico può mimare altre forme di immunodeficienza. Il sospetto diagnostico e la tempestiva supplementazione di folati è necessaria per correggere il deficit immunologico e prevenire i sintomi neurologici. Nel nostro caso, il quadro clinico fortemente suggestivo ha permesso di indirizzare il work-up diagnostico e di giungere rapidamente alla diagnosi. La supplementazione endovena di folati ha permesso di revertire l'immunodeficit e normalizzare la crasi ematica; il quadro di microangiopatia con danno d'organo non è descritto per questi pazienti ma riteniamo sia secondario al deficit immunologico. La condivisione dei casi può aiutare a conoscere meglio la patologia e definire il trattamento e il follow-up ottimali.

P190

UN TRAIT BETA-TALASSEMICO CHE NON CONVINCE

V. Sesenna¹, G. Capoferri¹, G. Bossù¹, F. Cennamo², R. Di Sario¹, R. Forestiero¹, F. Introzzi², M. Maltese², R. Morini¹, S. Rahman¹, R.P. Serra², A. Tignanelli², A. Tiri², M. Tornesello¹, E. Turrini², A. Vella¹, L. Pedretti¹, P. Bertolini², A. Barone²

¹*Clinica Pediatrica Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università di Parma,* ²*UOC Pediatria e Oncematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Italy*

A. femmina, 5 anni giungeva alla nostra attenzione per riscontro da circa 1 anno di anemia ipocromica microcitica agli esami ematici eseguiti per pallore cutaneo (Hb 9 gr/dL, MCH 21.2 pg, MCV 67.8 fL, presenza di eritroblasti). Contestualmente si evidenziava un aumento degli indici di emolisi (RET 137.6x10⁹/uL, LDH 1.5 x vn, aptoglobina <10 mg/dL); l'assetto marziale, il dosaggio della vitamina B12 e dell'acido folico risultavano nei limiti. In anamnesi personale: trait beta-talassemico materno. Nel sospetto di emoglobinopatia si eseguiva HPLC delle emoglobine con riscontro di aumento dei valori di HbA2 (4.4%) e HbF (15.7%); l'analisi delle resistenze globulari evidenziava il 63% di emolisi ai test di iper-resistenza. L'ecografia addome

eseguita ad approfondimento mostrava una milza di dimensioni aumentate (11 cm). Alla luce degli accertamenti eseguiti A. effettuava analisi molecolare (NGS) dei geni alfa e beta globinici. Questa ha evidenziato un genotipo eterozigote per la mutazione triplo anti -3.7 nel cluster α -globinico e genotipo eterozigote per la mutazione p.Gln40Ter (Beta^ocod.39) nel gene β -globinico, configurando un quadro compatibile con Talassemia intermedia. Il termine Talassemia intermedia fa riferimento a diversi quadri clinici, che vanno da forme di anemia non trasfusione dipendenti (Hb tra 7 e 10 gr/dL) a forme caratterizzate da ritardo di crescita e dello sviluppo. Numerosi sono i meccanismi molecolari implicati: mutazioni del gene β -globinico, co-ereditarietà dell' α -talassemia e presenza di determinanti genetici associati ad un'elevata produzione di HbF. Le possibili complicanze sono: eritropoiesi inefficace, aumentato assorbimento intestinale di ferro, ematopoiesi extra-midollare che comporta epato-splenomegalia ed emolisi intra ed extra-vascolare. Il trattamento richiede un adeguato follow-up multidisciplinare per monitorare la necessità di trasfusioni di emazie, di terapia ferrochelante ed eventuali terapie specifiche. La prognosi è variabile, solitamente migliore rispetto alla Talassemia major, come nel caso di A. che attualmente non presenta grave anemia né complicanze da sovraccarico marziale.

P191

UNA MALATTIA INSIDIOSA E SCORBOTICA

A. Spirito¹, F. Ippedito², A. Maggio¹, M. Foglia¹, F. Lotti¹, F. Amato², I. Cassiti², A.M. D'Apolito², B.M. Mongelli³, C. Criscenzo², A. Signore², R. De Santis¹

¹Oncoematologia pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia, ³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari, Italy

D.M., 3 anni e 10 mesi, giungeva a ricovero per zoppia destra da circa tre settimane, dopo caduta accidentale, successiva comparsa di ematomi estesi agli arti inferiori, epistassi. Insorgenza di astenia, irritabilità ed inappetenza. Agli esami ematici: emocromo, funzionalità epato-renale nella norma. Lieve incremento degli indici di flogosi. Striscio Periferico nella norma. Lieve carenza Vitamina D. Agli esami strumentali, RX piede destro ed ETG anche entrambi negative. Dimesso con terapia antalgica al bisogno e terapia suppletiva con Vitamina D. Per la persistenza di zoppia, ematomi, epistassi e irritabilità, eseguiva nuovo ricovero. Agli esami ematici riscontro di anemia sideropenica, lieve incremento degli indici di flogosi, PCR 3.21 mg/dl, VES 50 mm. Profilo coagulativo e piastrinico, nella norma, dosaggio del fattore XIII e Von Willebrand, nella norma. Screening infettivologico: TORCH, Monotest, EBV/CMV-DNA negativi. Screening celiachia negativo. Valutazione Neuropsichiatrica Infantile evidenziava un ritardo globale delle acquisizioni, che interessava maggiormente la

produzione del linguaggio, con sospetto di disturbo dello spettro autistico. Eseguita pertanto RM encefalo e angio-RM negativa per acuzie ma con evidenza di sfumate iperintensità di segnale aspecifiche a livello della sostanza bianca adiacente ai ventricoli laterali. Aspirato midollare negativo per emopatie. RX arti inferiori negativo per lesioni ossee. In considerazione di una storia anamnestica di importante selettività alimentare per sospetto disturbo autistico, si eseguiva dosaggio di assetto vitaminico, con riscontro di grave deficit di Vitamina C (<0.2 mmol/l) e contestuale deficit di folati (2 ng/ml) e vitamina A (0.27 mg/l). Avviata pertanto terapia suppletiva con acido ascorbico alla dose di 500 mg/die ed integrazione con ferro, vitamina D e vitamine del gruppo B, con netto miglioramento della cenestesi globale. Conclusioni: Lo scorbutico è una patologia che, seppur rara oggi, va considerata soprattutto in categorie di pazienti a rischio per alterate abitudini alimentari, al fine di instaurare quanto prima un'adeguata terapia suppletiva.

P192

UNA NEOPLASIA A FENOTIPO MISTO (LINFOMA LINFOBLASTICO T E NEOPLASIA MIELOIDE) CON MUTAZIONE PTEN

F. Trevisan¹, M. Veltroni¹, T. Casini¹, F. Carra¹, D. Cuzzubbo², V. Tintori², M. Raspi³, A. Tondo¹

¹Oncoematologia Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer Istituto di Ricovero a Carattere Scientifico e di Ricerca Meyer, Firenze, ²Oncoematologia TMO Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer Istituto di Ricovero a Carattere Scientifico e di Ricerca Meyer, Firenze, ³Servizio di cure palliative Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer Istituto di Ricovero a Carattere Scientifico e di Ricerca Meyer, Firenze, Italy

L. paziente di 14 anni con diagnosi iniziale di linfoma linfoblastico T (coinvolgimento timico, mediastinico, linfonodale, pancreatico e renale) infiltrazione midollare <25%, non localizzazioni SNC. Inizia protocollo di trattamento con buona risposta al giorno +8. La biopsia effettuata sulle lesioni renali mostra però un quadro morfologico e immunohistochimico compatibile con neoplasia mieloide. Si tratta quindi di una neoplasia a fenotipo misto. Le analisi genetiche identificano la presenza di mutazione RUNX1 presente sia su cellule midollari che su biopsia renale, e delezione interstiziale del gene PTEN unicamente sui blasti midollari. La mutazione PTEN è rara nelle leucemie linfoblastiche T pediatriche e determina una maggior resistenza ai trattamenti chemioterapici. Il fenotipo misto ci pone dubbi sul miglior approccio terapeutico. Decidiamo di seguire un protocollo chemioterapico personalizzato (blocco HR2 di AIEOP-BFM LLA2017, blocco HR1 e poi blocco HR3 detossificato). L. mostra una buona risposta al trattamento sia alle valutazioni strumentali (risposta sulle lesioni pancreatiche e renali, remissione completa delle restanti lesioni) che come malattia minima residua midollare. In considerazione della malattia ad

alto rischio e al fenotipo bilineare viene deciso di effettuare consolidamento in prima linea con trapianto di cellule staminali ematopoietiche aploidentico (non disponibile donatore MUD). A distanza di 3 mesi dal trapianto L. mostra una diffusa ripresa di malattia (localizzazioni addominali, pancreatiche, spleniche e renali) con marcata iperleucocitosi. Il trattamento citoriduttivo con prednisone e ciclofosfamide fallisce e si opta per chemioterapia con ciclofosfamide ed etoposide. Viene valutata la possibilità di farmaci target tramite test di chemiosensibilità delle cellule periferiche a singoli farmaci o ad associazioni sinergiche, ma i blasti mostrano resistenza alla maggior parte di farmaci testati. Il paziente non risulta peraltro eleggibile per protocolli sperimentali (T-CAR allogeniche) nazionali e internazionali. L. inizia un percorso palliativo mantenendo una buona qualità di vita. Il decesso avviene dopo circa 40 giorni dalla recidiva.

P193

UNA POLISIEROSITE CHE NON TORNA, UN RARO CASO DI ANGIOSARCOMA CARDIACO

D. Mosolo¹, V. Pezzella¹, E. Bonetti¹, G. Caddeo¹, F. Cardellini¹, M. Chinello¹, M.P. Esposto¹, C. Garonzi¹, C. Guardo¹, E. Milani¹, V. Vitale¹, A. Zaccaron¹, G. Scarzello², S. Cesaro¹

¹Oncoematologia Pediatrica Ospedale Civile Maggiore, Verona, ²Radioterapia Ospedale Civile Maggiore, Verona, Italy

Pietro, 16 anni, dolore toracico, febbricola, epigastralgia e leucocitosi neutrofila (15000 mm^3). Anamnesi familiare: madre deceduta per angiosarcoma cardiaco e con pregressa diagnosi di melanoma cutaneo. Gli esami ematici e l'imaging di primo livello mostravano una polisierosite con versamento pleurico, peritoneale e pericardico, indirizzando verso una problematica reumatologica. Veniva pertanto avviata terapia antinfiammatoria. A seguito del peggioramento del quadro pericardico, si eseguivano TC e RMN, evidenziando una neoformazione di $3 \times 4 \text{ cm}$, disomogenea, aderente alla parete libera dell'atrio destro e causante atelettasia polmonare. Alla PET, linfonodi mediastinici metabolicamente attivi. Non metastasi a distanza. Dopo discussione collegiale, si procedeva con exeresi chirurgica della lesione. L'esame istologico individuava un angiosarcoma di grado 2 (FNCLCC) coinvolgente la parete muscolare a tutto spessore e con diffusa reazione fibroinfiammatoria pericardica, linfonodi analizzati, indenni. Immunohistochimica CD31+, actina muscolare liscia+/- . Per il trattamento adiuvante si eseguivano 4 cicli di chemioterapia con Ifosfamide (3 g/m^2), Doxorubicina (40 mg/m^2) e Paclitaxel (175 mg/m^2) ogni 21 giorni. Alla rivalutazione radiologica non segni di malattia residua, si avviava pertanto terapia di consolidamento combinata radio-chemioterapica. Pietro eseguiva 30 sedute di radioterapia (54 Gy) e 5 cicli di chemioterapia con Ifosfamide (3 g/m^2) e Paclitaxel (175 mg/m^2). Durante il consolidamento, sviluppava un'o-

steomielite sternale, trattata con meropenem e daptomicina per 6 settimane, con sospensione della chemioterapia per 3 mesi. Nel sospetto di predisposizione genetica sono stati testati i geni POT1, AT, TP53, risultati negativi. La Whole Exome Sequencing ha evidenziato mutazioni somatiche verosimilmente patogenetiche nei geni TBL1XR1, NRAS (p.Gly12Asp) ed VEGFR2 (p.Thr771Arg), suggerendo un'attivazione delle vie MAP-chinasi e di VEGFR. A un anno dalla diagnosi, Pietro sta completando l'ultimo ciclo di consolidamento ed è in buona salute. Per il mantenimento, il profilo WES supporterebbe l'uso di TKI, quali bevacizumab e pazopanib.

P194

UNA SEQUENZA INASPETTATA DOPO REMISSIONE DI LH

S. Rahman¹, R. Morini¹, G. Bossù¹, G. Capoferri¹, F. Cennamo², R. Di Sario¹, R. Forestiero¹, F. Introzzi², M. Maltese², R.P. Serra², V. Sesenna¹, A. Tignanelli², A. Tiri², M. Tornesello¹, E. Turrini², A. Vella¹, F. Fogliazza¹, P. Bertolini², A. Barone²

¹Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, ²UOC Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Italy

Caso clinico: D, 11 anni, esordio di Linfoma di Hodgkin varietà classica, sottotipo sclerosi nodulare, G1, stadio IV E, con sintomi B. Chemioterapia secondo Protocollo EuroNet-PHL-C2 (TL-3). A distanza di 10 mesi dallo stop therapy, esordio di ITP (PLT $<10.000/\text{l}$), con sintomatologia di grado 2 (Buchanan and Adix). Terapia con IVIg (0.8 g/kg) con risposta di brevissima durata. Sono stati eseguiti: PET che ha escluso recidive di malattia, agoaspirato midollare che ha evidenziato Parvovirus B19 a bassa carica ($<500 \text{ copie/mL}$) (IgG pos, IgM neg). Da segnalare positività degli anticorpi anti-tiroide. Considerata la mancata risposta al trattamento di prima linea (IVIg e/o steroide) con piastrine $<10.000/\text{l}$ e sintomi B, è stata intrapresa terapia con TPO-agonista dopo 1 mese dall'esordio, senza beneficio. È stato associato MMF con risposta completa e successiva sospensione di Eltrombopag. Dopo 3 mesi di trattamento, è stato gradualmente sospeso MMF al fine di evitare una prolungata immunosoppressione. Il follow-up ha confermato la persistente completa remissione.

Discussione: L'ITP è la forma più frequente di citopenia autoimmune primaria e, in forma secondaria, è una condizione clinica che può verificarsi prima della diagnosi, durante o dopo il trattamento, durante la remissione per LH. Nei casi occorsi durante la remissione completa, il sottotipo SN è risultato il più frequente. È stata osservata una maggiore incidenza di autoimmunità nei casi di LH rispetto ai LNH. Si ipotizza che alla base del fenomeno concorrano la diminuita produzione di anticorpi anti-idiotipo (vs auto-anticorpi), la presentazione di neoepitopi e l'esposizione al sistema immunitario chemioterapia indotta di antigeni intracellulari. Altri autori,

analogamente al nostro paziente, hanno mostrato una maggiore resistenza ai trattamenti convenzionali di prima linea nei casi di insorgenza di ITP in corso di RC. In conclusione, ulteriori studi saranno necessari per definire meglio la correlazione tra patologie autoimmuni e patologie linfoproliferative.

P195

UNO STRANO ESORDIO DI LEUCEMIA

F. Pignataro¹, R. Angarano², E. Scisci¹, V.F. Brindicci¹, E. Pentassuglia¹, P. Muggeo², M. Grassi², R.M. Daniele², T. Perillo², F. La Torre³, N. Santoro²

¹UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, ²UOC di Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico di Bari, ³UOC di Pediatria Ospedaliera, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari, Italy

All'esordio di leucemie acute sia mieloidi che linfoblastiche non sono infrequenti dolori muscolari e osteoarticolari diffusi di intensità da lieve a severa, alle volte anche fortemente invalidanti. Francesco, 12 anni, presentava dolori ossei, febbre e rialzo degli indici di flogosi. Ricoverato per sospetto di osteomielite nel reparto di Pediatria, è stato sottoposto a terapia antibiotica, senza beneficio. Nella diagnostica differenziale sono stati eseguiti agoaspirato midollare, biopsia ossea della tibia e risonanza magnetica whole body, tutti risultati non indicativi di infiltrazione neoplastica, così come le indagini microbiologiche. Parallelamente, per il riscontro di epatosplenomegalia e dubbi dismorfismi facciali è stato dosato il Liso-Gb1 risultato elevato (145 ng/mL) e sono state avviate indagini genetiche. Dopo un mese, a causa di peggioramento sintomatologico ed insorgenza di pancitopenia, è stato eseguito ulteriore agoaspirato midollare che ha rivelato il 70% di blasti linfoidi, con diagnosi di Leucemia Acuta Linfoblastica (LAL) EGIL BII. Trasferito presso il reparto di Oncoematologia, è stato avviato trattamento secondo protocollo AIEOP-BFM ALL 2017, proseguito come da rischio standard. Otto mesi dopo la diagnosi di LAL, è pervenuto l'esito dell'indagine genetica che ha rilevato la presenza di due varianti patogenetiche per Malattia di Gaucher (GD) nel gene dell'enzima Glucocerebrosidasi (eterozigosi composta). La GD è una malattia multisistemica ereditaria causata dall'accumulo di glucocerebrosidi da carenza dell'enzima Beta-glucosidasi acida. Il Liso-Gb1 è un marcatore sensibile per la diagnosi di GD non trattata e può essere correlato a gammopatia monoclonale, mieloma multiplo, neoplasie maligne e morbo di Parkinson. I segni e sintomi presentati da Francesco, inizialmente attribuiti solo alla LAL, sono correlabili anche alla GD; iniziata la terapia enzimatica sostitutiva si è, infatti, assistito ad un notevole miglioramento clinico. Attualmente, in letteratura non sono descritti casi di GD in bambini con LAL; sono necessari ulteriori studi per definire meglio la correlazione tra le due patologie.

P196

USO DI CEFIDEROCOL IN PAZIENTE AFFETTO DA LAM CON SEPSI SEVERA DA K. PNEUMONIAE MDR

F. Marasciulo¹, V. Greco Miani¹, R. Rando¹, V. Erroi¹, R. Koronica¹, C. Novielli¹, M. Servedio¹, E. Pentassuglia¹, C.O. Linsalata¹, G. Casulli¹, F. De Leonardis¹, N. Santoro¹

¹Reparto di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Univerfsitaria Consorziata Policlinico, Bari, Italy

La diffusione di Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi è un problema di salute pubblica importante a causa dell'elevato tasso di morbi-mortalità, soprattutto nel setting di pazienti gravemente immunodepressi come quelli affetti da LAM. In particolare, Klebsiella Pneumoniae è un patogeno opportunisto gram-negativo che causa infezioni difficili da trattare; ceppi multiresistenti (MDR) di questo microrganismo si stanno diffondendo rapidamente. Nella popolazione pediatrica i dati su farmacocinetica, dosaggio, sicurezza ed efficacia degli antibiotici sono limitati. Il cefiderocol è un nuovo coniugato sintetico composto da una struttura che permette di legarsi al ferro e facilitandone l'ingresso nelle cellule batteriche, e conferendone protezione contro l'inattivazione da parte di carbapenemasi. La fosfomicina agisce sulle prime fasi della costruzione della parete cellulare batterica; presenta un'eccellente penetrazione tissutale con un ampio spettro d'azione, ma il suo utilizzo è sconsigliato in monoterapia perché induce rapida insorgenza di resistenze. Un bambino di 8 anni, affetto da LAM sviluppava una sepsi grave da K. Pneumoniae multiresistente VIM-produttrice di carbapenemasi durante una fase di grave e prolungata aplasia midollare. Il paziente non rispondeva al trattamento antibiotico empirico né, successivamente all'identificazione microbiologica, al trattamento di prima linea con ceftazidime/avibactam più aztreonam. Vista la comparsa di segni suggestivi di shock settico e MOFD, si somministrava trattamento di salvataggio con cefiderocol (60 mg pro kg, in 3 ore, ogni 6 ore) più fosfomicina (10 g ev in 24 ore in infusione continua), senza effetti collaterali. Nelle 48 ore successive all'inizio della terapia si assisteva ad un rapido miglioramento clinico-laboratorio, le colture si negativizzavano dopo 24 ore e la febbre scompariva in 72 ore. Questo case report suggerisce che le infezioni del circolo ematico causate da CRE sono potenzialmente letali nei bambini gravemente immunocompromessi, che beneficiano di opzioni terapeutiche molto limitate e che l'utilizzo del cefiderocol può rappresentare una opzione rapidamente efficace.

P197

VOD POST INFUSIONE DI CAR-T CELLS: IL RUOLO DELL'INFERMIERE NEL RICONOSCIMENTO PRECOCE E NELLA GESTIONE DELLE COMPLICANZE CORRELATE A CAR-T. UN CASO CLINICO

B. Molteni¹, R. Mussetta¹, A. Montrano¹, P. Chialvo¹, S. Scarrone¹, F. Fagioli¹

¹SC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

BAackground: Negli ultimi anni l'avvento della terapia con cellule CAR-T ha contribuito a sottolineare il ruolo cruciale dell'infermiere nel riconoscimento precoce e nella gestione delle complicanze più comunemente associate al loro impiego e di quelle scarsamente descritte in letteratura.

Caso clinico: Paziente di 9 anni affetta da LLA a precursori B, candidata a terapia con CAR-T cells (Tisagenlecleucel) in seguito a ricaduta refrattaria a chemioterapia. Dal giorno +1 al giorno +4 CRS di grado massimo 3 con febbre non responsiva a Paracetamolo e desaturazione. Dal giorno +3 iniziale compromissione neurologica compatibile con un quadro di ICANS. Al giorno +4 peggioramento clinico, elettroencefalografico e della tossicità neurologica, sino allo stato di coma (ICANS grado 4). Inoltre, dal giorno +2 la paziente ha iniziato a presentare segni di insufficienza epatica acuta con allungamento INR, deficit dei fattori II, V, VI, X, aumento della bilirubina sierica associato ad incremento di peso >5% e versamento ascitico. Viene quindi confermato sospetto clinico di VOD per presenza di tre criteri diagnostici pediatrici EBMT. La paziente è stata dimessa al giorno +17 in buone condizioni generali.

Conclusioni: Il caso è stato di particolare interesse clinico ed assistenziale data la complessità delle complicanze insorte tra le quali il primo caso mai riportato prima di VOD associato a CAR-T. La valutazione infermieristica continua, l'applicazione condivisa di diversi strumenti di valutazione (CAPD score, NRS scale), la conoscenza delle scale di grading (ACTCT CRS grading, ASBMT ICANS grading, criteri pediatrici EBMT per VOD), il monitoraggio continuo dei parametri vitali, peso, circonferenza addominale e bilancio idro-elettrolitico hanno permesso l'intercettazione precoce del peggioramento clinico e l'immediata gestione delle complicanze insorte (ipotensione, ipossia, stato neurologico alterato, danno acuto renale ed epatico).

P198

IL DOLORE NEL BAMBINO ONCOLOGICO: LA METAFORA E IL DISEGNO COME STRUMENTO DI COMUNICAZIONE ED ESPRESSIONE. CASE SERIES

C. Rutigliano¹, G. Zucchetti², C. Novielli³, M. Grassi³, R. Koronica³, R. Angarano³, M. Cervellera³, G. Natile¹, A. Capodiferro¹, N. Santoro³

¹APLETI Ets Oncoematologia Pediatrica, Bari, ²UOC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ³UOC Oncoematologia Pediatrica Policlinico, Bari, Italy

Nel 2020, IASP (International Association for the Study of Pain) ha aggiornato la definizione di dolore, quale "Esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, associata o che sembra essere associata con un danno reale o

potenziale dei tessuti". La componente soggettiva del dolore è fondamentale per definirlo e comprenderlo, "qualsiasi cosa la persona dica esso sia; esiste quando la persona che lo sperimenta dice che esiste" (McCaffery e Pesaro). In oncologia pediatrica il dolore può essere primario (causato dal cancro e/o dalla metastasi), secondario procedurale (causato dalle tecniche diagnostiche o procedurali) e legato ai trattamenti antitumorali. Presso il centro di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico di Bari sono state indagate le modalità di espressione del dolore nel momento in cui viene vissuto, nei pazienti in terapia. Sono stati arruolati 10 pazienti dai 6 ai 14 anni. Il livello di dolore percepito è stato valutato tramite la Wong-Baker scale, è stata utilizzata una body chart per la localizzazione del dolore. Successivamente è stato chiesto ai partecipanti di definirlo con una metafora o un disegno. Il dolore è descritto in base a come viene percepito, all'impatto che ha sul bambino, o rispetto a come lo sta affrontando. Nei disegni hanno rappresentato il luogo del dolore o il momento in cui sentono il dolore. In questi primi risultati raccolti è stato osservato come questo approccio mette in contatto i bambini con il dolore e li aiuti a delinearne le caratteristiche: sono in grado definirlo, esprimerlo e raccontarlo. Al termine dello studio, è stato stampato un libretto, che verrà presentato in sede congressuale, con ipotetiche linee guida destinate agli operatori sanitari per la gestione del dolore pediatrico.

P199

IL PROGETTO INTERNAZIONALE POLARIS: L'IMPEGNO DELLA SIOP EUROPA PER MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE CON I PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)

L.R. Bettini¹, Z. Shalev², M. Legrange³, G. Manuzi⁴, C. Shneider⁵, A. Kienesberger⁵, M. Spinelli¹, L. Vinti⁶, N. Bertorello⁷, A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy, ²Università di Tel Aviv, Tel Aviv, Israel, ³Gruppo Servier, Parigi, France, ⁴SIOP Europa (The European Society for Paediatric Oncology), Bruxelles, Belgium, ⁵CCI (Childhood Cancer International) Europe, Vienna, Austria, ⁶Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italy, ⁷Oncoematologia Pediatrica, Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

Nel Maggio 2020 la Società Internazionale di Oncologia Pediatrica Europea (SIOPE) ha lanciato, in collaborazione con l'associazione di genitori Childhood Cancer International (CCI) Europa, l'azienda farmaceutica Servier e la società grafica Zomo, il progetto internazionale POLARIS (Patient/parent/caregiver Communication Tools to clarify Leukemia Treatment and Provide Relevant Information to Support Recovery) con l'obiettivo di sviluppare strumenti comunicativi chiari e accessibili per illustrare in manie-

ra semplice e comprensibile i protocolli terapeutici della LLA e la relativa terminologia medica a pazienti e genitori. Il progetto POLARIS si articola in due principali strumenti: 1. Descrizioni grafiche (*in-clinic boards*): Rappresentazioni visive del percorso terapeutico da utilizzare in clinica per illustrare le fasi del trattamento ai pazienti e ai loro familiari. 2. Contenuti digitali: Un sito-web contenente informazioni importanti e utili per pazienti e genitori, comprensivo di video-clip animate che illustrano le procedure invasive e documenti esplicativi che chiariscono concetti medici complessi. Nella fase di progettazione sono stati istituiti 4 gruppi di lavoro, ciascuno composto da pediatri emat oncologi, infermieri specializzati, genitori, psicologi e assistenti sociali che hanno validato le descrizioni grafiche e tutti i contenuti, adattandoli ai 3 principali protocolli terapeutici europei: AIEOP-BFM-ALL2017, ALLIC e ALLTogether. A tal fine sono state già effettuate le traduzioni in 12 lingue diverse dei contenuti del materiale e del sito-web. Dal dicembre 2023, quindi dopo 3 anni di lavoro, il materiale prodotto è stato distribuito a 14 centri AIEOP/BFM (3 italiani) e 7 centri ALLIC (cui seguiranno dopo l'estate 20 centri ALLTogether) affinché dessero vita ad una fase pilota di utilizzazione con l'obiettivo di verificare l'efficacia e l'apprezzamento dello strumento da parte del personale sanitario, dei genitori e dei pazienti. POLARIS rappresenta un approccio comunicativo innovativo ed è il primo progetto a offrire strumenti comunicativi uniformi ai centri di emato-oncologia pediatrica in Europa ed anche in molti paesi extraeuropei.

P200

PROCESSO DI VALIDAZIONE ITALIANA DEL PAT 3.1

C. Battaglini¹, M. Giordano¹, G. Carnevale¹, S. Ciappina¹, D. Concas¹, T. Geuna¹, C. Peirolo¹, E. Roccia¹, N. Bertorello¹, P. Quarello¹, G. Zucchetti¹, F. Fagioli¹

¹Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

L'importanza dell'intervento psicosociale sulla coppia bambino-genitore all'interno di un ospedale pediatrico è ben documentata in letteratura, appare pertanto essenziale continuare a lavorare con famiglie e bambini per identificare bisogni e risorse specifiche di ognuno. In quest'ottica, è auspicabile l'implementazione di strumenti di screening psicosociale nelle prime fasi del percorso di cura, al fine di coordinare al meglio la presa in carico globale e l'intervento psicologico. Seguendo questa prospettiva, il Centro di Psiconcologia Pediatrica di Torino ha tradotto e adattato in lingua italiana lo Psychosocial Assessment Tool 3.1 (PAT 3.1), uno strumento di screening psicosociale internazionale sviluppato da Kazak e basato sui principi del Pediatric Psychosocial Preventive Health Model (PPPHM). L'obiettivo primario di questo studio è quello di valutare il rischio psicosociale delle famiglie che affrontano lunghi periodi di ospedalizzazione presso l'Ospedale Regina Margherita di Torino. L'obiettivo secondario è

invece quello di strutturare un intervento adeguato a livello psicologico e sociale, tenendo conto delle risorse e delle fragilità di ciascun nucleo familiare. Al fine di procedere con la validazione di tale strumento in lingua italiana, abbiamo chiesto a tutti i pazienti neodiagnostici di compilare il PAT 3.1 ed una batteria di questionari riferiti alle sette sottoscale dello strumento (Struttura familiare, Sostegno sociale, Problemi del bambino, Problemi dei fratelli, Problemi familiari, Convinzioni familiari e Reazioni allo stress). Ad oggi, il campione è composto da circa 30 pazienti. Analizzando i dati ottenuti, si osserva che il 90% dei questionari è stato compilato dalle madri dei pazienti. Le criticità più rilevanti emergono nell'area degli aspetti traumatici (punteggio medio= 43, cut off ≥ 33) e del distress (70%), con l'85% dei caregiver che rientra nella fascia clinicamente significativa. Sulla base dei dati ottenuti, sarà possibile proporre interventi di presa in carico globale specifici per ciascun nucleo familiare, avvalendosi di strumenti evidence-based come l'EMDR.

P201

PROFILO CLINICO - EVOLUTIVO DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA DMG ENTRO UN ANNO DALLA DIAGNOSI

G. Albino¹, R. Carbonetti², A. De Salvo¹, E. Marconi³, F. Fassari¹, C. Meliffi¹, P. Dell'ava¹, L. Savarese¹, B. Andreozzi¹, C. Giordani¹, M.S. Musci¹, F. Negro¹, F. Locatelli¹, A. Mastronuzzi¹

¹Area Clinica Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ²Area Clinica Neuroscienze, Riabilitazione Funzionale; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ³Unità Operativa Complessa di Radioterapia Oncologica, Dipartimento Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italy

I gliomi diffusi della linea mediana (DMG) sono neoplasie caratterizzate dall'alterazione istonica H3K27 [1] e da una sopravvivenza a 2 anni inferiore al 5% [2]. La radioterapia associata alla chemioterapia può determinare benefici clinici transitori senza impattare sulle possibilità di cura [2]. Il presente studio osservazionale retrospettivo ha indagato l'evoluzione cognitiva, funzionale, di alimentazione e deglutizione e della qualità di vita (QoL) in una coorte di 15 pazienti (età media di 9 anni) affetti da DMG nel periodo compreso tra luglio 2020 e dicembre 2023. Le valutazioni cognitive e della QoL effettuate al momento della diagnosi (T 0) e a distanza di un anno (T 1) e quelle neuro funzionali e di alimentazione e deglutizione effettuate alla diagnosi (T 0), a sei mesi (T 1) e a dodici mesi (T 2) mostrano come a T 1 il profilo cognitivo [3-7] e di sviluppo psicomotorio [8] evidenzia una caduta significativa (p-value 0,02), non rintracciabile nella QoL [9] dove al contrario si osserva un globale miglioramento della percezione genitoriale della QoL stessa. Attraverso la

GMFM-88 [10] abbiamo riscontrano un'evoluzione progressiva delle competenze neuro-funzionali, a T 1 dalla diagnosi (P-value 0,003) per poi regredire progressivamente a T 2 (P-value 0,02) con la maggiore caduta funzionale a livello nel dominio D (p-value 0,002) e nel dominio E (p-value 0,03). Dai sub-test della ICARS [11], dalla scala PS-PED [12] e KCPS [13] non osserviamo significatività statistica ma si riscontra una condizione poco variabile del campione fino al T1 per poi avere una caduta delle competenze di masticazione, deglutizione e produzione verbale a T 2. L'analisi dei dati è stata effettuata attraverso test non parametrici (Test dei ranghi e test Anova di Friedman) per campioni correlati. L'indagine sembrerebbe suggerire come un'assistenza multidisciplinare del paziente attraverso interventi medici, di supporto psicologico e di trattamento riabilitativo globale contribuisca positivamente alla QoL.

P202

QUALITÀ DELLA VITA E DISTRESS GENITORIALE IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON PATOLOGIA ONCOEMATOLOGICA: L'ESPERIENZA NEL DAY HOSPITAL PEDIATRICO DI TRENTO

A. Failo¹, I. Scolari¹, A. Petrone², L. Meneghello³, P. Soloni³, L. Gazzola³, M. Soffiati³, C. Guella⁴

¹UO di Psicologia, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento, ²UOM Pediatria, Ospedale SChiar, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento, ³UOM Pediatria, Ospedale SChiar, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento, ⁴UO Psicologia, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento, Italy

L'umanizzazione delle cure si fonda sull'indagine della qualità della vita (QdV) percepita e sulla rilevazione dello stress, aspetti che influenzano reciprocamente genitori e figli, particolarmente in oncoematologia pediatrica. Diversi metodi ed approcci hanno esplorato modalità funzionali alla presa in carico della famiglia. Da aprile 2023, presso il Day Hospital (DH) Pediatrico di Trento, è avviato un progetto di assistenza psicologica dedicato ai minori e ai loro caregivers. Per rilevare i bisogni psicologici di ogni famiglia, è stata proposta la somministrazione di una batteria di screening: Parenting Stress Index Short-Form (PSI-SF), Pediatric Quality of Life Generic (PedsQL Generic 4.0) e Pediatric Quality of Life Cancer (PedsQL Cancer 3.0). Sono state eseguite correlazioni non parametriche di Spearman e test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti sui dati di 27 pazienti (11M, 17F, età media=9,0 ds=4,9; 59,3% neoplasie solide 41,7% ematologiche) e di 27 caregivers principali (24 madri 3 padri; età media=43,0; ds=7,0). Al crescere dell'età del minore è emersa correlazione positiva con la riduzione degli stati emotivi difficili (paura, tristezza, rabbia...) ($\rho=0.012$), e correlazione negativa con il livello di preoccupazioni (effetti collaterali, rischio di recidiva...) ($\rho=0.043$) e difficoltà comunicative (interagire con i sanitari, spiegare agli altri la malattia...) ($\rho=0.041$). La

QdV generale dei figli è risultata correlata al livello del distress genitoriale ($\rho=0.039$). Analizzando le differenze in base al tipo di tumore (solido o ematologico: leucemie-linfomi) è emerso come nei bambini/adolescenti con tumori solidi il livello di preoccupazione sia maggiore ($p=0.05$) e maggiormente compromessa la percezione dell'aspetto fisico ($p=0.005$), rispetto a chi ha una neoplasia ematologica. Questi dati preliminari sottolineano l'importanza di presa in carico psicologica mirata alla tipologia di tumore e al funzionamento dell'intera famiglia con coinvolgimento attivo della stessa anche al fine di una maggior adherence alle cure proposte.

P203

REALTÀ VIRTUALE E DISAGIO PSICOLOGICO NEI PAZIENTI ADOLESCENTI CON TUMORE

M. Valerio¹, A. Paulis¹, A. De Salvo¹, V. Di Ruscio¹, S. Gaspari¹, A. Serra¹, I. Ciaralli¹, A. Matteo¹, A. Mastronuzzi¹, G.M. Milano¹

¹Area Clinica Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

La realtà virtuale (VR) è uno strumento in continua evoluzione ed il suo impiego anche in medicina è sempre più richiesto non solo per fini clinico-diagnostico, ma anche assistenziale e ricettivo/ricreativo. In questo contesto si inserisce questo progetto pilota, attivo presso il nostro centro, che mira a indagare l'efficacia dell'uso di visori VR nel ridurre il disagio generale e i sintomi di ansioso-depressivi nei pazienti oncologici adolescenti durante il ricovero. Le sessioni di VR, effettuate con visori Meta Quest 2, comprendono 4 incontri (2 alla settimana) di 30 minuti ciascuno, svolti nella stanza di degenza, di esperienza interattiva in ambienti virtuali diversificati, seguiti in video durante la sessione dall'educatore e dallo psicologo. Durante la sessione sono somministrati test psicodiagnostici quali Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Distress Thermometer (DT) e STAI-Y (Modulo Y1) pre e post attività. Ad oggi 20 pazienti (12-21 anni; 55% Maschi) hanno usufruito di una serie completa di 4 sessioni VR durante il periodo di degenza media di 2 settimane. I risultati preliminari esaminati alla prima e alla quarta sessione mostrano rispettivamente: alla prima sessione VR si è osservata una riduzione media del punteggio del 43,9% nel distress e una diminuzione media dell'ansia di stato del 20,9%, mentre dopo quattro sessioni significativi sono stati i punteggi relativi ai sintomi depressivi diminuiti del 37,8%, mentre i punteggi relativi ai sintomi ansiosi diminuiti del 38,7%. In conclusione i dati che abbiamo riportato in questo studio pilota, suggeriscono che l'uso dei visori VR possono ridurre il disagio e i sintomi ansioso-depressivi nei pazienti oncologici adolescenti, migliorandone la qualità di vita nel contesto ospedaliero, pertanto stiamo estendendo il loro impiego in una coorte di pazienti più ampia attraverso uno studio con gruppo di controllo che possa validare questi dati preliminari.

P204

SOCIAL ROBOT PER PAZIENTI ONCOLOGICI PEDIATRICI: RISULTATI PRELIMINARI NEL RICONOSCIMENTO DELLE EMOZIONI E POTENZIALI APPLICAZIONI IN RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

E. Marconi¹, D. Scarponi², E. Meldolesi³, F. Beghella Bartoli³, S. Mariani³, R. De Paola⁴, G. Panza³, F. Kraja⁵, N. Dinapoli³, L. Dinapoli¹, S. Giaquinta⁶, A. Mastronuzzi⁷, A. De Salvo⁷, A. Ruggiero⁸, A. Guido¹, A.G. Morganti⁹, M.A. Gambacorta³, D.P.R. Chieffo¹, A. Pession¹⁰, S. Chiesa³

¹Clinical Psychology Unit, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italy,

²Pediatric Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy, ³Radiation Oncology Unit, Department of Diagnostic Imaging, Radiation Oncology and Haematology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italy,

⁴Catholic University of Sacred Heart, Roma, Italy,

⁵Oncology Department, University Hospital Center Mother Teresa, Tirana, Albania, ⁶Pediatric Onco-hematology, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy, ⁷Department of Onco-hematology, Gene and Cell Therapy, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy, ⁸Pediatric Oncology Unit, Department of Woman, Child and Public Health, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italy, ⁹Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), University of Bologna, Italy,

¹⁰Department of Radiation Oncology, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Dolore, depressione, ansia e stress post-traumatico sono frequenti nei pazienti oncologici pediatrici e hanno un impatto negativo sulla qualità della vita e sugli esiti della malattia e dei trattamenti. Questo aspetto rappresenta una grande sfida per gli operatori sanitari. Gli interventi psico-sociali inseriti in percorsi di cura di approccio bio-psicosociale stanno rivestendo sempre maggiore ruolo nella cura di bambini/adolescenti, e tra questi particolare spazio stanno assumendo anche quelli che coinvolgono la tecnologia. Un esempio sono gli interventi con i Social Robot, ampiamente utilizzati in ambito pediatrico ed educativo, nel contesto dell'oncologia pediatrica si stanno raccogliendo le prime evidenze. Il più utilizzato è NAO, un robot umanoide dell'Aldebaran Robotics, sempre più utilizzato per il trattamento di patologie come l'autismo e per la gestione di situazioni di stress come al pronto soccorso. Il presente lavoro presenterà i risultati di un primo studio effettuato nel 2017 nell'ambito di alcuni reparti di Pediatria, tra cui l'Oncologia Pediatrica. I pazienti arruolati erano pazienti oncologici e cronici non-oncologici, e alcuni fratelli. Lo studio, condotto presso l'Ospedale S.Orsola-Malpighi di Bologna, includeva pazienti di età compresa tra i 7 e i 14 anni. Nello studio veniva proposto ai pazienti un compito di riconoscimento emotivo. Hanno partecipato allo

studio 55 soggetti, 23 maschi e 32 femmine (il 92% dei pazienti eleggibili), suddivisi in 3 gruppi: 17 pazienti oncologici, 19 pazienti cronici e 12 fratelli (età $M=10,6\pm1,95$). Lo studio ha mostrato che NAO è uno strumento utilizzabile e gradito da parte di pazienti oncologici e genitori. I risultati dello studio pongono NAO come uno strumento utilizzabile con questa tipologia di pazienti e applicabile in ambito emotivo durante il percorso di trattamento. Le potenziali applicazioni di questo strumento potrebbero facilitare i trattamenti che prevedono elevata compliance come quello della radioterapia. Saranno presentati dati preliminari sull'usabilità dello strumento in questo contesto.

P205

STUDIO OSSERVAZIONALE SULL'EVOLUZIONE DEI PROCESSI ELABORATIVI DEL TRAUMA NEI GENITORI DI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA DIFFUSO DELLA LINEA MEDIANA

G. Albino¹, A. De Salvo¹, R. Carbonetti², E. Marconi³, F. Negro¹, R. Abbas⁴, G. Del Baldo¹, F. Locatelli¹, A. Mastronuzzi¹

¹Area Clinica Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy, ²Area Clinica Neuroscienze, Riabilitazione Funzionale; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy, ³Unità Operativa Complessa di Radioterapia Oncologica, Dipartimento Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italy, ⁴UVSQ, CESP, INSERM, Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Villejuif, France

I gliomi diffusi della linea mediana (DMG) sono neoplasie caratterizzate dall'alterazione istonica H3K27 [1], e da una sopravvivenza a 2 anni inferiore al 5% [2]. La radioterapia associata alla chemioterapia può determinare benefici clinici transitori senza impattare sulle possibilità di cura [2]. Il presente studio, osservazionale retrospettivo ha indagato il trauma e lo stress dei caregivers di pazienti affetti da DMG seguiti presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Nel periodo tra agosto 2020 e ottobre 2021 sono stati valutati 19 caregivers, 13 madri e 6 padri di 12 pazienti di età compresa tra i 3 e i 18 anni [età media 8,5 anni]. Le valutazioni sono state effettuate al momento della diagnosi (T 0) e a distanza di tre mesi (T 1). Sono stati somministrati i questionari Impact of Event Scale - Revised (IES/R) [3] e la Scala dello Stress Percepito (PSS- 10) [4]. A tre mesi dalla diagnosi emergeva nelle madri una diminuzione dello stress percepito ($m16$; $ds \pm 8$); una diminuzione dell'impatto dell'evento traumatico ($m33$; $ds \pm 17$) e una diminuzione in tutti i sottodomini indagati: evitamento ($m9$; $ds \pm 5$), pensieri intrusivi ($m14$; $ds \pm 9$), attivazione psicofisiologica ($m8$; $ds \pm 5$). Nei padri emergeva una diminuzione dello stress percepito ($m12.5$; $ds \pm 8$); una diminuzione dell'impatto dell'evento traumatico ($m20$; $ds \pm 17$), una diminuzione dei

pensieri intrusivi ($m19.5$; $ds \pm 13$) e dell'attivazione psicofisiologica ($m3.5$; $ds \pm 2$) e aumentavano invece, i pensieri di evitamento ($m7.5$; $ds \pm 5.5$). Tale differenza potrebbe essere riconducibile alle restrizioni dovute al Covid-19 per cui inizialmente un solo genitore assisteva il paziente nella care ospedaliera, quindi l'altro sembrerebbe aver sperimentato strategie di coping basate sull'evitamento solo a seguito dell'esperienza ospedaliera diretta. L'indagine condotta sembrerebbe suggerire che la gestione cooperativa genitoriale e la presa in carico psicologica contribuisca a favorire l'avvio di processi di elaborazione del trauma e un maggiore adattamento al distress.

P206

TRANSITION_ITA: SFIDE E STRATEGIE NELLA TRANSIZIONE DEI CHILDHOOD CANCER SURVIVORS AI CENTRI DI FOLLOW-UP PER ADULTI

M. Giordano¹, S. Ciappina¹, M. Dionisi Vici², A. Varetto², E. Biasin¹, F. Felicetti², G. Zucchetti¹, F. Fagioli¹

¹Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ²Unità di Transizione, Ospedale Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy

Introduzione: Grazie ai progressi nelle terapie oncologiche, il tasso di sopravvivenza a 5 anni per bambini e adolescenti affetti da tumore ha raggiunto circa l'80%, incrementando la popolazione dei "childhood cancer survivors" (CCS). Un simile dato pone specifiche sfide alla gestione dei pazienti dalla fase dell'*off-therapy* in poi. Una gestione in cui il momento della transizione ai centri di *follow-up* per adulti, che avviene al compimento dei 18 anni e 5 anni dalla fine delle terapie, diviene cruciale.

Obiettivi e Metodi: L'obiettivo è valutare oltre agli aspetti fisici, l'impatto psicologico post-cura, poiché ansia, depressione, *fatigue*, traumi e *distress* possono manifestarsi anche anni dopo la guarigione. □ Una transizione efficace dunque richiede comunicazione adeguata, informazioni complete e fiducia nei medici del centro per adulti. Per fare ciò è però essenziale informare i clinici coinvolti attraverso una fotografia e un monitoraggio dello stato bio-psico-sociale del paziente per poi attivare al meglio un supporto adeguato tramite un'*équipe* multidisciplinare tra Oncologia Pediatrica e Unità di transizione per adulti.

Risultati: Il campione include 70 partecipanti: età media 20 anni; età media alla diagnosi 12 anni. I risultati mostrano punteggi più alti nella Sottoscale dell'Evitamento (range 2-4, *fascia clinica*) e nella scala dell'ansia (>8 , *fascia Borderline-Abnormal*). Le richieste dei pazienti riguardano per la maggior parte poter acquisire conoscenze in merito al post trattamento e agli effetti tardivi delle cure (27%).

Conclusioni: Il monitoraggio degli aspetti psicologici

permetterà di prevenire, riconoscere e curare precocemente sintomi riconducibili a disturbi post traumatici da stress, ansia e depressione, durante il follow up.

P207

L'IMPORTANZA DELLA FORMAZIONE IN FARMACOVIGILANZA: IL PUNTO DI VISTA DEI PARTECIPANTI AI "3 VIRTUAL WORKSHOP FV"

V. Franchina¹, A. Oliva², I. Federici³, F. Mannozi⁴, S. Stabile⁵, A. Ferrari⁶, M. Betti⁷, S. Testoni⁴, C. Cagnazzo⁸

¹Azienda Ospedaliera Papard, o Messina, ²Head of Pharmacovigilance Viatris, Milano, ³Clinica di Ematologia, AOU Ospedali Riuniti, Ancona, ⁴Unità di Biostatistica e Sperimentazioni Cliniche, Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori", IRCCS IRST S.r.l., Meldola (FC), ⁵Niguarda Cancer Center, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Struttura Complessa Oncologia Falck, Milano, ⁶Clinical Trial Office Onco Hematologic (CTO-OH) Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁷Clinical Trial Center, Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione, AOU "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria, ⁸Unità di Ricerca e Sviluppo Clinico SC Oncematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Razionale: La formazione continua è essenziale nel campo della farmacovigilanza al fine di garantire ai professionisti coinvolti di rimanere aggiornati in un contesto sempre più innovativo. In quest'ottica, la collaborazione tra il Gruppo Italiano Data Manager - Coordinatori di Ricerca (GIDMcr) e l'Associazione Farmaceutici Industria Società Scientifica (AFI) ha permesso, a partire da gennaio 2024, lo sviluppo di un programma formativo di condivisione di know-how dal titolo "3 Virtual Workshop FV" rivolto alle diverse figure che operano in farmacovigilanza dal pre al post marketing.

Metodi: Per i 3 virtual workshop è stato previsto un form on line per l'iscrizione dei partecipanti e un questionario di gradimento costituito da tre aree specifiche (progettazione, didattica, organizzazione) e strutturato da 7 domande con scala Likert (1-5) e una domanda aperta.

Risultati: Ai tre webinar hanno partecipato 675 professionisti provenienti dal mondo accademico, aziende farmaceutiche e strutture ospedaliere. Il 79% dei partecipanti ha indicato come molto positivo il grado di adeguatezza e soddisfazione rispetto ai tre eventi formativi svolti, valutando i contenuti trasmessi come molto utili per lo svolgimento della propria attività lavorativa e proponendo nuove esigenze formative da sviluppare tra cui la farmacovigilanza nei dispositivi medici, Audit e ispezioni in farmacovigilanza. Argomenti che offrono spunti interessanti per la pianificazione di futuri eventi formativi. Per quanto riguarda l'organizzazione dei workshop, la maggior parte dei professionisti (78,5%) ha definito molto adeguata la durata del corso.

Conclusioni: La partecipazione numerosa ai 3 work-

shop dimostra come la formazione continua in farmacovigilanza sia un valido strumento per soddisfare le aspettative dei partecipanti e la condivisione di nuove conoscenze e competenze nel settore.

P208

"PAROLE IN GIOCO "UN PROGETTO DI MEDICINA NARRATIVA PER L'ONCOLOGIA PEDIATRICA

F. Liparoto¹, P. Ghilardi², R. Algeri³, C. Pellegrinelli⁴, G. Casati⁴, E. Mariani⁴, L. Cavalleri⁵, S.I. Tripodi⁵, C. Foglia⁵, F. Bruni⁵, E. Severi⁴, S. Cassago⁴, M. Provenzi⁵

¹Pedagogista UOS Oncologia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ²Professioni Sanitarie e Sociali Dipartimento Pediatrico ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ³Coordinatrice infermieristica, UOS Oncologia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ⁴Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Milano – Bicocca, Milano, ⁵UOS Oncologia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

Parole in Gioco è un progetto di Medicina Narrativa rivolto ai pazienti dell'Oncologia pediatrica. Al centro ci sono la Relazione e la Parola; strumenti utili per rielaborare ciò che si vive nell'esperienza della malattia. E' condotto da una pedagogista all'interno di una relazione educativa individualizzata e finalizzata.

Obiettivi: Far esplicitare il proprio vissuto, proporre strumenti per comprendere l'iter medico, supportare l'emotività. Le attività variano in base all'età, ai gusti e alla fase di cura. Per i piccoli si prediligono materiali destrutturati che con la manipolazione attivano il gioco simbolico e quindi il pensiero divergente. Per i grandi si utilizza la scrittura che attraverso uno stimolo iniziale: una domanda, un'immagine, un pezzo di canzone, dà vita ad un elaborato personale. Si rileva che i ragazzi preferiscono il dialogo come forma di racconto, il confronto diventa la forma principale dell'intervento educativo. *"La parola famiglia è quella più vicino a me in questo momento"* *"Qui non mi piace il cibo, stare chiuso in questa stanza, non poter fare le cose che potevo fare prima. Fa tutto schifo"*.

Uno strumento trasversale per età e per fase della malattia è stato costruire la scatola delle parole composta da immagini e parole ritagliate da riviste che accostate compongono un racconto autobiografico. Per la elaborazione del colloquio di esordio sono stati creati due libretti: *"La Grande Fabbrica"*; la storia di una fabbrica di giocattoli che per un motivo sconosciuto, si rompe: *"la fabbrica si deve aggiustare e fare i giochi nuovi. Vorrei che continuasse a produrre bambole"* e per i ragazzi: *"Io come Giardino"*; il corpo viene paragonato ad un Giardino in cui bisogna ricostruire l'armonia.

Conclusioni: Rendere il paziente protagonista della sua esperienza lo aiuta a non subire passivamente la cura, da strumenti diversi all'equipe e valorizza quanto di prezioso ha un bambino da esprimere.

P209

ATTIVITÀ DI CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE (CPP) PRESSO L' "OSPEDALE DEI BAMBINI", ASST SPEDALI CIVILI DI BRESCIA

P. Mantovani¹, F. Franchi¹, K. Zini¹, G. Fabiano¹, C. D'Ippolito², R.F. Schumacher², C. Chelazzi³, C. Vezzoli¹

¹UOM Cure palliative pediatriche e terapia del dolore Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, ²Oncoematologia Pediatrica Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, ³UOC Cure palliative e ADI ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

Per la Lombardia Orientale, della quale Brescia è il centro AIEOP di riferimento, si stima un fabbisogno specialistico di CPP in circa 400 minori, di essi circa il 20% è affetto da patologie oncologiche. Dopo anni di lavoro, presso l'Ospedale dei Bambini dell'ASST Spedali Civili di Brescia è stato formalmente costituito ad aprile 2023 il team di CPP composto da due medici (un pediatra e un anestesista pediatrico), due infermieri pediatrici con esperienza di Terapia Intensiva Pediatrica e CPP ed una psicologa. Sono stati così implementati i setting intraospedaliero e domiciliare, con attività formativa e organizzativa rispetto ai vari nodi della rete di CPP. Scopo della presente descrizione è la presentazione dei dati raccolti retrospettivamente e degli indici di risultato relativo al primo anno di attività dell'equipe di CPP (tenendo conto che l'attività di consulenza ospedaliera è cominciata a luglio 2023 mentre quella ambulatoriale solo a dicembre 2023). In totale sono stati valutati 58 minori (16 con patologia oncologica), di essi 42 sono attualmente seguiti, 15 sono deceduti e per un bambino la famiglia non ha accettato la presa in carico. 13 pazienti sono deceduti in ospedale e 2 al domicilio. Valutando gli indicatori di risultato posti ad inizio attività (accessi in ospedale e decessi inattesi per la famiglia) possiamo dire: • 5 bambini sono rientrati in ospedale in modo inatteso dalla famiglia, senza programmazione; • 2 bambine ricoverate in rianimazione senza una pianificazione condivisa; • 8 pazienti sono morti inaspettatamente per la famiglia; • 7 bambini sono deceduti dopo raggiungimento di una pianificazione condivisa. • Molto è stato fatto, ma rimangono altrettanti aspetti da migliorare, daremo priorità a: • formazione del personale ospedaliero anche delle strutture periferiche; • formazione dei pediatri di libera scelta e degli operatori domiciliari; • implementazione del percorso di abilitazione dei caregiver familiari; • concretizzare l'Hospice pediatrico.

P210

CALCIO IN OSPEDALE SECONDO IL MODELLO INTER CAMPUS, CON BAMBINI E ADOLESCENTI CON TUMORE DEL SANGUE

R. Redaelli¹, S. Guareschi¹, E. Villa², E. Caldara³, T. Moriggi², E. Corti², L. Peli², M. Corti², W. Zardo², M. Jankovic², A. Balduzzi⁴, C. Moratti³, F. Lanfranchi²

¹Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la Sua Mamma – Centro Maria Letizia Verga, Monza; Inter Futura srl, Milano, ²Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma – Centro Maria Letizia Verga, Monza, ³Inter Futura srl, Milano, ⁴Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; Università degli Studi di Milano Bicocca, School of Medicine and Surgery, Milan, Italy

Introduzione: I bambini e gli adolescenti nelle fasi intensive di trattamento per tumori del sangue (BA-i) soffrono di disabilità acuta con conseguente difficoltà di inclusione sociale. I programmi d'esercizio di precisione (PE) adattati ad ogni allenamento secondo le condizioni cliniche dei BA-i, sono una nuova opportunità terapeutica per mantenere la tolleranza all'esercizio individuale. Scopo di questo studio è stato quello di introdurre all'interno di PE il gesto tecnico calcio secondo il metodo inclusivo Inter Campus.

Metodi: Sono stati reclutati tutti i BA-i con nuova diagnosi di tumore del sangue, afferenti ad un unico centro oncologico pediatrico, 1 settembre -30 aprile 2024. È stata effettuata 1 sessione/settimanale di calcio, con tecnici di Inter Campus. I PE sono stati svolti in palestra all'interno dell'ospedale (a piccoli gruppi 3-9 bambini) e in reparto (individualmente). Prima di iniziare l'allenamento veniva effettuata una consultazione tra pediatra, medico dello sport, infermieri e professionisti dell'esercizio.

Risultati: Sono stati allenati 39 BA-i e 12 sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, con età media $11,9 \pm 4,5$ anni (range 4-20), il 41,0% femmine. Le diagnosi erano di leucemia linfoblastica acuta e mieloide (51% e 8%), linfoma (41%). Un BA-i era in cure palliative. L'adesione agli allenamenti di calcio è stata del 33% (range 7-80%). La soddisfazione dei BA-i e dei genitori per il calcio di Inter Campus è stata di 8,8/ 10 e; 9,1 rispettivamente. Non si sono verificati infortuni durante allenamenti calcio.

Conclusioni: La consultazione tra personale sanitario e professionisti dell'esercizio è essenziale per introdurre in modo sicuro il calcio anche in un centro trapianti. La soddisfazione delle famiglie e dei BA-i potrebbe essere di enorme significato per i valori di inclusione sociale rappresentati dal programma Inter Campus. Il calcio può essere utilizzato anche come opzione terapeutica nelle cure palliative di fine vita.

P211

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOFENOTIPICA E CORRELAZIONE CLINICA DI UNA TECNICA DI MANIPOLAZIONE BASATA SULLA SELEZIONE DI CELLULE STAMINALI CD34+ CON ADD-BACK UN NUMERO CONTROLLATO DI CD3+

S. Rossi¹, M. Comini², E. Soncini¹, G. Baresi¹, M. Maffei¹, A. Beghin², F. Boldà², A. Lanfranchi², F. Porta¹

¹Oncoematologia Pediatrica e CTMO Pediatrico, ASST Spedali Civili, Brescia, ²Laboratorio Cellule Staminali,

UO Laboratorio Analisi Chimico Cliniche Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

Introduzione: Il fenotipo dei linfociti CD3+ infusi e dei linfociti CD20+ e CD56+16+ compresi nella frazione negativa dei pazienti sottoposti a TCSE con selezione CD34+ e CD3+ add-back può essere variabile e non ne è noto l'impatto clinico.

Metodi: Abbiamo eseguito un'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie relative alla frazione negativa infusa con addback dopo la selezione positiva CD34+ in 23 pazienti (10 donatori MUD e 13 donatori aploidentici). Sono stati confrontati i dati relativi ai pazienti con/senza mortalità peritrapiantologica e i pazienti con/senza GVHD II-IV.

Risultati: I prodotti presentavano alcune differenze nella distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie. I valori di CD4+ variavano tra $4,32 \times 10^6/\text{Kg/R}$ e $30,77 \times 10^6/\text{Kg/R}$ (mediana $17,0 \times 10^6/\text{Kg}$ ricevente), mentre quelli di CD8+ tra $5,45 \times 10^6/\text{Kg/R}$ a $20,49/\text{Kg/R}$ (mediana $10,0 \times 10^6/\text{Kg}$ ricevente). La percentuale di cellule $\alpha\beta$ su linfociti T variava tra l'86,5% e il 98,3% (mediana 96%), mentre quella di $\gamma\delta$ tra il 1,2% e il 12,7% (mediana 3,5%). La percentuale di CD4+CD45RA+ variava tra il 41,2% e il 83,9% (mediana 57,0%) mentre quella di CD4+CD45RO+ variava tra il 16,1% e il 58,8% (mediana 43,0%). Infine, il numero di CD20+ infusi andava da $1,97 \times 10^6/\text{Kg/R}$ a $16,32 \times 10^6/\text{Kg/R}$ (mediana $6,0 \times 10^6/\text{Kg}$ ricevente) mentre quello dei CD56+CD16+ da $0,66 \times 10^6/\text{Kg/R}$ a $5,86 \times 10^6/\text{Kg/R}$ (mediana $1,9 \times 10^6/\text{Kg}$ ricevente). Nell'analisi tra gruppi di pazienti è emerso che i pazienti deceduti avevano ricevuto valori inferiori di CD4+/Kg (mediana 11,09 vs 17,03 NS) di CD20+ (mediana 3,61 vs 5,51 NS) e di CD45RA+ (mediana 12,33 vs $14,94 \times 10^6$ p < 0,05). Per quanto riguarda il confronto tra pazienti con GVHD II-IV non sono emerse differenze significative anche se i pazienti con GVHD avevano ricevuto valori inferiori di CD4+ (mediana 13,74 vs 17,67 NS).

Conclusioni: L'outcome trapiantologico può associarsi a differenze nella distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie infuse. Sono necessari ulteriori studi per determinarne l'impatto clinico.

P212

CELL-BASED POTENCY ASSAYS PER PRODOTTI DI TERAPIA GENICA A BASE DI CELLULE CAR T: SCELTA DI UN METODO STANDARDIZZATO

M.L. D'Amore¹, B. De Angelis¹, R. Bugianesi², A. Porzia², M. Gunetti², F. Locatelli¹, C. Quintarelli¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, Unità di Terapia Genica e Cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Officina Farmaceutica, Good Manufacturing Practice Facility, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Secondo l'International Council for Harmonisation (ICH), un saggio di "potency" ideale per un farmaco di terapia avanzata dovrebbe basarsi sul meccanismo d'azione del prodotto per valutarne l'efficacia terapeutica. Ad oggi, la ricerca scientifica, accademica ed industriale, non ha raggiunto un accordo su come standardizzare

i saggi di “potency” per le cellule T geneticamente modificate con un recettore chimerico antigenico (CAR), considerando la variabilità dei prodotti in sviluppo o già autorizzati. La maggioranza dei test per misurare l’attività di potency delle CAR T si basa sulla valutazione della loro capacità litica, mediante utilizzo della citometria a flusso, saggi citotossici in tempo reale o di luminescenza. Il nostro gruppo di ricerca si è proposto di compararli per definirne i limiti ed i vantaggi. La citometria a flusso permette di discriminare le cellule bersaglio da quelle effettrici, distinguere le cellule vive dalle morte e caratterizzare le cellule effettrici in base all’espressione di specifici marcatori di membrana. Tuttavia, si tratta di un metodo laborioso che non permette né il recupero dei campioni né il loro monitoraggio continuo nel tempo. I saggi citotossici basati sulla fluorescenza o sull’impedenza, consentono il monitoraggio in continuo dell’attività litica delle cellule CAR T sulle cellule bersaglio da poche ore a giorni. Queste tecniche non consentono una caratterizzazione fenotipica dettagliata delle cellule CAR T. La valutazione del “potency” basato sul saggio di luminescenza permette una lettura semplice ed accessibile, ma non consente di discriminare tra cellule effettrici e cellule bersaglio. Inoltre, alla variabilità delle tecniche su riportate, si associa anche un’elevata variabilità delle condizioni sperimentali applicate, incluso la scelta delle cellule target, delle condizioni di coltura, del rapporto effettori/target, ecc. Sulla base di tali considerazioni, appare evidente che la standardizzazione dei saggi di potency è un prerequisito fondamentale se si vuole arrivare a comparare tra loro diversi prodotti CAR T.

P213

COMMON CORE VARIABLES PER L’INTEGRAZIONE DEI DATI SUI TUMORI IN ETÀ PEDIATRICA

D. Di Carlo¹, R. Ladenstein², N. Graf³, H. Merks⁴, G. Hernandez Penaloza⁵, P. Kearns⁶, G. Bisogno¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Padova, Italy, ²St. Anna Children’s Cancer Research Institute, Vienna, Austria, ³Department Paediatric Oncology and Haematology, Homburg, Germany, ⁴Prinses Maxima Center, Utrecht, Netherlands, ⁵Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, Spain, ⁶Institute of Cancer and Genomic Sciences, Birmingham, UK

Introduzione: La ricerca basata sui dati ha migliorato i risultati di sopravvivenza dei bambini affetti da tumore e potrebbe essere implementata analizzando grandi moli di informazioni provenienti da diverse sorgenti di dati. Tuttavia, l’eterogeneità delle informazioni raccolte nelle impedisce l’uso dell’intelligenza artificiale (IA) allo scopo di continuare a progredire nella diagnosi e terapia dei pazienti con tumore pediatrico. L’armonizzazione dei dati costituisce il primo passo per l’applicazione dell’IA. L’obiettivo principale del presente studio è quello di analizzare i database attualmente utilizzati per il cancro infantile, per identificare un nucleo di variabili in grado

di catturare i dati più rilevanti su diagnosi e trattamento di bambini e adolescenti con cancro.

Metodi: Abbiamo selezionato diversi tipi di database esistenti dedicati alla raccolta di dati di pazienti con tumori solidi: Umbrella, FAR-RMS; PARTNER; Registro ERN PAEDCAN; INSTRUCT e INRG; JRC. Abbiamo analizzato le CRF e abbiamo identificato elementi simili e ripetitivi che sono stati classificati come “essential” e “good to have”, disposti in diversi domini e definiti per nome, tipo di dato, descrizione e valori permessi.

Risultati: Sono stati definiti sei domini strutturali: Registrazione del paziente, Informazioni personali, Storia della malattia, Diagnosi, Trattamento e Follow-up, e Eventi. Per ciascuno di essi, sono state definite variabili “essential”(n=49) e “good to have” (n=49). Variabili che potessero portare all’identificazione del paziente (es. data di nascita, data di decesso) sono state eliminate e sostituite con variabili che garantiscono l’anonimato del dato.

Discussione: L’armonizzazione dei dati è essenziale per migliorare l’integrazione e la comparabilità nella ricerca. Standardizzando i formati e le variabili dei dati, i ricercatori possono facilitare la condivisione dei dati, la collaborazione e l’analisi tra più studi e dataset. Adottare pratiche di armonizzazione dei dati avvanzerà l’applicazione dell’IA, la conoscenza scientifica, migliorerà la riproducibilità della ricerca e contribuirà a decisioni basate sull’evidenza in vari campi.

P214

CUT-OFF PLASMATICO OTTIMALE DELL’ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN ATTIVA PER PREVENIRE LA GRAFT VERSUS HOST DISEASE ACUTA E POSSIBILE RUOLO PREDITTIVO DEL MIRNA-320 NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

D. Curci¹, S. Braidotti², E. Valencic², A. Tommasini², G. Stocco¹, M. Rabusin², N. Maximova²

¹Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Advanced Translational Diagnostic Laboratory, Trieste, ²Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Department of Pediatrics, Trieste, Italy

La Graft-versus-host disease (GvHD) rappresenta un’importante sfida nel trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). L’anti-thymocyte globulin (ATG) è essenziale per la prevenzione della GvHD tuttavia, permangono preoccupazioni riguardo alla ritardata ricostituzione immunitaria e all’aumento delle complicazioni trapianto-correlate. L’interesse recente nei confronti dei microRNA (miRNA) ha evidenziato il loro ruolo nella fisiopatologia della GvHD. Questo studio mira a perfezionare le strategie terapeutiche dell’ATG per ridurre i rischi di GvHD e identificare potenziali marker prognostici come i miRNA. I campioni di plasma di 19 pazienti pediatrici, affetti da malattie emato-oncologiche e non, sono stati raccolti prima del trapianto presso l’IRCCS Burlo Garofolo. I livelli totali e attivi di ATG

(aATG) sono stati misurati utilizzando rispettivamente un saggio ELISA (*in house*) e un saggio funzionale citofluorimetrico. La correlazione tra le concentrazioni di ATG e la GVHD acuta (aGVHD) è stata analizzata con test non parametrici. Le curve ROC hanno determinato il *cut-off* ottimale di ATG pre-trapianto per prevedere il rischio di aGVHD. Le procedure di sequenziamento sono state eseguite dalla ditta IGATech. I pazienti senza aGVHD presentavano livelli di aATG pre-trapianto significativamente più alti rispetto a quelli che sviluppavano aGVHD: una concentrazione superiore al *cut-off* di 6.10 µg/mL è risultata essere protettiva contro aGVHD (AUC=0,943). La regressione logistica ha indicato che i pazienti al di sotto di questo *cut-off* avevano una probabilità maggiore di sviluppare aGVHD (90% vs 12,5%, P=0,004). L'ATG totale non è risultata associata al rischio di aGVHD. Inoltre, il sequenziamento dei miRNA ha mostrato una minore espressione di miR-320b (P=0,004) e miR-320c (P=0,014) nei pazienti che sviluppavano aGVHD, suggerendo il loro potenziale ruolo prognostico. L'integrazione del monitoraggio dell'ATG e dell'analisi dei miRNA può offrire un approccio personalizzato per ottimizzare gli *outcomes* clinici e migliorare la sicurezza del paziente, soprattutto nelle popolazioni pediatriche.

P215

EFFETTO DELLA CONCENTRAZIONE DI TACROLIMUS DOPO IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE SUGLI ESITI CLINICI NEI PAZIENTI PEDIATRICI: ESPERIENZA DECENNALE DELL'IMMUNOSOPPRESSIONE CON TACROLIMUS ALL'IRCCS BURLO GAROFOLO

S. Braidotti¹, D. Curci², A. Maestro³, D. Zanon³, A. Di Paolo^{4,5}, M. Rabusin¹, N. Maximova¹

¹IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Dipartimento di Pediatria, Trieste, ²IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Dipartimento di Diagnostica Avanzata Traslazionale, Trieste, ³IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Dipartimento di Farmacia e Farmacologia Clinica, Trieste, ⁴Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Pisa, ⁵Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy

La *graft-versus-host disease* acuta (GVHD) è una grave complicanza potenzialmente letale in seguito a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-TCSE). Mantenere ottimali i livelli di tacrolimus nel sangue è cruciale per prevenirla e garantire il successo a lungo termine del trapianto, ma è complesso, soprattutto in pediatria, a causa della grande variabilità nella distribuzione corporea, del ristretto intervallo terapeutico, oltre che della farmacocinetica e della variabilità inter/intra individuale del farmaco. Lo studio osservazionale retrospettivo, condotto presso l'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste (NCT06080490), ha esaminato l'impatto dei livelli precoci di tacrolimus sugli esiti cor-

relati al trapianto in 125 pazienti (età mediana (IQ): 8 (4-13) anni, maschi: 62%) sottoposti ad allo-TCSE tra il 2012 e il 2022. Tutti i pazienti hanno ricevuto un'infusione continua di tacrolimus per via endovenosa (0,03 mg/kg/giorno) per raggiungere la concentrazione target nel sangue fino almeno al giorno +28. Livelli elevati di tacrolimus (>12-15 ng/ml) nelle prime settimane post-TCSE sono associati a una riduzione delle infezioni post-trapianto (Giorno 0, P=0,0005; Giorno +8, P=0,001) e a una minore incidenza di eventi precoci correlati al trapianto (Giorno 0, P=0,001; Giorno +8, P=0,005), inclusa la GVHD acuta (Giorno 0, P=0,030). Un'elevata esposizione al tacrolimus può aumentare il rischio di complicazioni tardive correlate al trapianto, in particolare la GVHD cronica (Giorno 0, P=0,006; Giorno +8, P=0,0005) e ridurre significativamente la sopravvivenza (p<0,01). Il nostro studio ha rivelato una relazione interessante tra l'esposizione al tacrolimus e le complicanze post-trapianto; i risultati suggeriscono che un'eccessiva immunosoppressione può avere effetti negativi a lungo termine. Pertanto, monitorare e gestire attentamente i livelli di tacrolimus risulta fondamentale per garantire esiti ottimali nei pazienti. In questo contesto, il modello POP/PK potrebbe contribuire a raggiungere questo obiettivo, fornendo un modello predittivo per bilanciare l'immunosoppressione nel contesto del benessere generale del paziente e della necessità di trattamento adeguato.

P216

EPIDEMIOLOGIA, GESTIONE ED ESITO DELLE INFEZIONI DA VIRUS RESPIRATORI NEI PAZIENTI PEDIATRICI ONCOEMATOLOGICI: UN'INDAGINE DEL GDL INFEZIONI AIEOP

N. Abram¹, F. Mercolini¹, V. Petroni², P. Muggeo³, G. Boscarol⁴, L.E. Gazzola⁵, L. Chiusaroli⁶, G.A. Restivo⁷, A. Barone⁸, F. Compagno⁹, L.P. Brescia¹⁰, I. Liguoro¹¹, S. Cesaro¹²

¹SSD Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna, ²SOSD Oncoematologia Pediatrica, AOU Ospedali Riuniti, Ancona, ³UOC di Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico, Bari, ⁴Oncoematologia Pediatrica, Pediatria Ospedale di Bolzano, ⁵Oncoematologia Pediatrica, Pediatria Ospedale Santa Chiara, Trento, ⁶Malattie Infettive Pediatriche, UOC Clinica Pediatrica, DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università, Padova, ⁷Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Ospedale Civico, Palermo, ⁸UOC Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma, ⁹SC Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ¹⁰Oncoematologia Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata, Taranto, ¹¹SOC Clinica Pediatrica, ASUFC, Udine, ¹²UOC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Donna Bambino, Dipartimento Materno Infantile, AOU, Verona, Italy

Lo studio è stato condotto attraverso un questionario

inviato ai Centri AIEOP, con l'obiettivo principale di indagare l'incidenza e l'esito delle infezioni respiratorie virali di comunità (CARVs) e descriverne la gestione, in relazione soprattutto alla sospensione/ritardo nella somministrazione della chemioterapia e all'utilizzo di antivirali specifici (Oseltamivir). Obiettivi secondari dell'indagine erano rilevare l'incidenza di CARVs gravi, la durata dell'ospedalizzazione e descrivere le indicazioni rispetto alla vaccinazione antiinfluenzale. Sono stati raccolti i dati dei casi riscontrati dal 01/10/2023 al 31/03/2024. Ad oggi 15/06/2024, 12 Centri hanno aderito all'indagine (8 Nord, 2 Centro/Isole, 2 Sud): 338 pazienti hanno presentato 371 episodi di CARVs; 48 hanno richiesto l'ospedalizzazione, per una durata mediana di 5.4 giorni. Sei su 371 episodi (1.6%) sono stati complicati da una polmonite interstiziale, mentre non si è registrato nessun ricovero in Terapia Intensiva né decesso. L'atteggiamento dei Centri rispetto alla somministrazione della chemioterapia è: sempre sospesa/posticipata anche per sintomi lievi o chemioterapia poco intensa, 1; sospesa solo in caso di sintomi moderato-gravi, 11; sospesa se previsto un regime intenso (LLA induzione/reinduzione/recidiva, LAM, TCSE), 7. In caso di infezione influenzale, 8/12 Centri utilizzano Oseltamivir: di questi, 4 lo usano in tutti i pazienti (sintomatici/asintomatici), 3 se chemioterapia intensa o TCSE, 1 in base alla clinica. La durata mediana dell'ospedalizzazione nei casi di influenza trattati con Oseltamivir è stata 10 giorni vs 7.5 giorni nei non trattati. La vaccinazione antiinfluenzale viene raccomandata da tutti i 12 Centri per i contatti stretti di pazienti in trattamento oncologico, mentre 8 raccomandano la vaccinazione antiinfluenzale a tutti i pazienti in chemioterapia e 2 solo nei pazienti in chemioterapia poco intensa. Eccezione alcuni casi, le CARVs hanno avuto un impatto lieve in termini di morbidità, influenzando principalmente la regolarità della chemioterapia.

P217

EPILESSIA A SEGUITO DI COMPLICANZE NEUROLOGICHE ACUTE NEL TRAPIANTO DI CELLULE EMOPOIETICHE IN ETÀ PEDIATRICA: STUDIO MULTICENTRICO RETROSPETTIVO

L. Bergonzini¹, D. Leardini², R. Rao¹, F. Sperandeo¹, S. Bernasconi³, G. Casazza³, M. Faraci⁴, A. Fetta¹, T. Foadelli⁵, F. Gottardi², M. Mancardi⁴, M.C. Menconi³, T. Mina⁵, A. Orsini³, A. Piroddi⁶, D. Pruna⁶, P. Rucci⁷, D.M. Cordelli¹, R. Masetti²

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, ²UOC Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica, Università di Bologna, ³IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università di Bologna, ⁴Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, ⁵Giannina Gaslini Institute, Genova, ⁶Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁷PO Pediatrico "Microcitomico A. Cao", Università degli Studi di Cagliari, ⁷Università di Bologna, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Bologna, Italy

Introduzione: Le complicazioni acute del sistema ner-

voso centrale sono comuni e ben documentate nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule ematopoietiche (TCSE). Tuttavia, pochi dati sono disponibili riguardo alle sequele neurologiche a lungo termine e l'insorgenza di epilessia. L'obiettivo primario dello studio è descrivere l'insorgenza di epilessia in seguito a complicanze neurologiche acute dopo TCSE. L'obiettivo secondario è identificare fattori associati ad epilessia in questi pazienti.

Metodi: Studio multicentrico osservazionale retrospettivo condotto in cinque centri di oncematologia e neurologia pediatrica italiani. Sono stati inclusi pazienti sottoposti a TCSE allogenico o autologo per qualsiasi indicazione, con complicanze neurologiche acute, nel periodo 2000-2022. La diagnosi di epilessia è stata posta in caso di crisi epilettiche non provocate nel follow-up.

Risultati: Sono stati inclusi 94 pazienti (età mediana: 10 anni; 31 femmine) sottoposti a TCSE. Leucemie acute e patologie non oncologiche sono state le indicazioni più frequenti al TCSE (48% e 45%). Circa metà dei pazienti ha ricevuto TCSE da un donatore non consanguineo compatibile (51%) e l'88% ha ricevuto un condizionamento mieloablativo. L'irradiazione *total body* è stata eseguita nel 20% dei casi. La complicanza neurologica acuta più frequente è stata la sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (46%), seguita dalle infezioni del SNC (16%). Il 69% dei pazienti ha sviluppato crisi epilettiche acute, il 16% almeno uno stato epilettico (SE). Il 9.6% ha sviluppato epilessia focale nel corso del *follow-up* (incidenza cumulativa a 5 anni: 13.3%). I pazienti con SE acuto hanno sviluppato epilessia più frequentemente (56% vs 11%, $p < 0.001$, OR 14.00, 95% CI 2.87-68.97).

Conclusioni: Nei bambini sottoposti a TCSE è stata osservata una maggiore frequenza di epilessia rispetto alla popolazione generale. Lo SE acuto è associato a maggiore probabilità di sviluppare epilessia. Pazienti con complicanze neurologiche acute da TCSE dovrebbero ricevere un follow-up neurologico specifico.

P218

EZILOGIA, ANTIBIOTICO-RESISTENZA ED ESITO DELLE BATTERIEMIE FEBBRILI: RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO, MULTICENTRICO DEL GDL INFEZIONI AIEOP

F. Galaverna¹, F. Compagno², M. Spadea³, D. Zama⁴, M.P. Esposto⁵, M.G. Petris⁶, P. Muggeo⁷, M. La Spina⁸, K. Perruccio⁹, R. Mura¹⁰, F. Trevisan¹¹, A. Colombini¹², A. Barone¹³, V. Petroni¹⁴, F. Mercolini¹⁵, M.V. Micheletti¹⁶, N. Giurici¹⁷, D. Onofrillo¹⁸, C. Meazza¹⁹, M.R. D'Amico²⁰, A. Pancaldi²¹, R. De Santis²², A. Petrone²³, A. Soncini²⁴, L.P. Brescia²⁵, S. Rinieri²⁶, E. Pletto⁵, M.F. Secchi⁵, G. Tridello⁵, D. Pagliara¹, S. Cesaro⁵

¹IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma,

²Fondazione IRCC, - Policlinico San Matteo, Pavia,

³AOU Città della Scienza e della Salute, Presidio Infantile Regina Margherita, Torino, ⁴IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Sant'Orsola, Bologna, ⁵Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Ospedale Donna e Bambino, Verona, ⁶Azienda Ospedaliera di Padova, ⁷Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Bari, ⁸Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico G. Rodolico - San Marco, Catania, ⁹Azienda Ospedaliero Universitaria "S.M. Della Misericordia" di Perugia, ¹⁰Ospedale Pediatrico Microcitico "Antonio Ca", Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, ¹¹Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer", Firenze, ¹²Fondazione IRCCS - Ospedale "San Gerardo dei Tintori", Monza, ¹³Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, ¹⁴Azienda Ospedali Riuniti Presidio "G. Salesi", Ancona, ¹⁵Ospedale Regionale Dipartimento di Pediatria, Bolzano, ¹⁶Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, ¹⁷IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofolo", Trieste, ¹⁸Presidio Ospedaliero "Santo Spirito", Pescara, ¹⁹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, ²⁰AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ²¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena, ²²IRCCS Ospedale "Casa Sollievo Della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, ²³UOM Pediatria, Ospedale "S. Chiara", Trento, ²⁴ASST Spedali Civili di Brescia, ²⁵Ospedale SS. Annunziata, Taranto, ²⁶Azienda Ospedaliera Universitaria "Sant'Anna", Ferrara, Italy

Nel periodo gennaio 2020 - marzo 2023, sono stati raccolti 2068 episodi febbrili in 1090 pazienti sottoposti a chemioterapia o TCSE in 26 centri AIEOP. Gli episodi sono stati classificati come FUO nel 53.4% (1104), infezioni clinicamente definite nel 6.2% (128), infezioni microbiologicamente definite (MDI) con emocoltura negativa nel 15.6% (322), MDI con emocoltura positiva nel 24.9% (514). Nelle 514 batteriemie/fungemie, il 47% (239) erano monomicrobiche da G-, il 38% (197) monomicrobiche da G+, il 9% (46) polimicrobiche, il 4% (23) miste e il 2% (9) fungemie. Dei 598 germi isolati dal sangue, il 54% (323) erano G-, il 44% (263) G+, il 2% (12) funghi. I G+ più frequenti sono stati gli stafilococchi, 63.5% (167), in particolare stafilococchi non aurei, 51.3% (135/263). I G- più comuni sono stati: *Escherichia coli*, 29.4% (95/323), *Pseudomonas aeruginosa*, 18.9% (61) e *Klebsiella pneumoniae*, 16.4% (53). I G- multiresistenti agli antibiotici (MDR) hanno rappresentato il 33.4% (100/299), di cui *Pseudomonas aeruginosa* 86.4% (51/59), seguita da *Klebsiella pneumoniae*, 32% (16/50) ed *Enterobacter cloacae*, 13.9% (5/36). Nei G+ più comuni (stafilococco aureo e non aureo, enterococchi), la resistenza alla vancomicina è stata riscontrata solo nell'1.6% degli stafilococchi non aurei. Nei G-, la resistenza alle cefalosporine di III-IV generazione è stata riscontrata nel 47.9% (134/280), a piperacillina/tazobactam nel 43.4% (112/258), ai carbapenemi nel 25.8% (70/271) e ai chinoloni nel 47.9% (135/282). La mortalità complessiva a 90 giorni è risultata dell'1.3% (6/480), di cui quella attribuita

all'infezione dello 0.8% (4/480). In conclusione, le batteriemie hanno rappresentato il 25% degli episodi febbrili. I G- sono stati i germi più frequenti e caratterizzati da un profilo di resistenza agli antibiotici medio-alto, in particolare *Pseudomonas aeruginosa*. La mortalità è risultata contenuta, con solo 4 dei 6 decessi attribuiti direttamente a una batteriemia febbrile da Gram-.

P219

FARMACISTA CLINICO NEL TEAM DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: IL PROGETTO WE CARE

C. Cruzzolin¹, V. Gonzi¹, M. Tego¹, D. Saetta², I. Capolsini³, M.A. Innocente³, M.S. Massei³, K. Perruccio³, M. Caniglia³, A. D'Arpino⁴, E. Mastrodicasa³

¹SS. Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Perugia, ²Dipartimento Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia; ³SC Farmacia Ospedaliera, AO Perugia, ⁴SC Oncematologia pediatrica con TCSE, AO Perugia, ⁵SC Farmacia Ospedaliera, AO Perugia, Italy

Background e Obiettivi: WeCare è un progetto nato per supportare genitori e caregivers nella gestione della terapia domiciliare dei pazienti nel reparto di oncematologia pediatrica. Il farmacista, inserito nell'attività ambulatoriale, incontra genitori e pazienti nel post-dimissione, quale figura nevralgica per impostare con i medici la terapia e illustrarne le corrette modalità di somministrazione. L'ascolto e la comunicazione efficace facilitano non solo la relazione biunivoca del personale medico e sanitario, ma supportano anche la condivisione e la personalizzazione della terapia sulla base delle esigenze specifiche del paziente.

Materiali e Metodi: I farmacisti coinvolti svolgono: 1) Confronto coi medici nelle prescrizioni, attraverso: - Letteratura scientifica; - RCP; - Interazioni farmacologiche e/o con integratori o alimenti; - Sostituzione con altre forme farmaceutiche; - Data base del paziente e archivio delle informazioni cliniche; - Realizzazione di una mail aziendale; 2) Relazione e condivisione coi caregivers attraverso: - Osservazione di reazioni avverse ai medicinali; - Personalizzazione della terapia; - Creazione di calendario terapeutico e vademecum per la corretta manipolazione e somministrazione; - Survey per valutare il grado di soddisfazione.

Risultati: Lo sportello è aperto ufficialmente dal novembre 2023 tre giorni a settimana. Sono stati raccolti dati clinici di 16 pazienti, consegnati 58 calendari, 3 vademecum. L'apertura della mail aziendale ha offerto un ulteriore canale di comunicazione con i genitori consentendo uno scambio di 67 mail.

Conclusioni: In conclusione, l'inserimento del farmacista clinico ha comportato una riduzione del rischio potenziale legato alla terapia ed ha facilitato l'approvvigionamento del farmaco a livello territoriale in caso di medicinali carenti o indisponibili. Il farmacista, grazie alle sue competenze specifiche, non può che essere un

valore aggiunto per tutto il team, migliorando il percorso di cura del paziente, con apprezzamento anche da parte dei caregivers che si sentono affiancati in un percorso complesso e travagliato.

P220

FORMAZIONE E SVILUPPO DI UNA NUOVA RETE GLOBALE PER PROMUOVERE LE STRATEGIE DI RIABILITAZIONE E MEDICINA DELLO SPORT IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

F. Lanfranconi¹, A. Sidhane², P. Delano³, R. Keating⁴, E. Verwaaijen⁵, L. Tanner⁶, A. Gonzales⁷, P. Makupe⁸, D. Catherin⁹, F. Rossi¹⁰

¹Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Centro Maria Letizia Verga, Monza, Italy, ²London South Bank University, London, UK, ³Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain, ⁴Children's Health Ireland at Crumlin, Dublin, Ireland, ⁵Prinses Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Netherlands, ⁶Children's Minnesota, Minneapolis, USA, ⁷Nationwide Children's Hospital, Columbus, USA, ⁸Kamuzu National Cancer Centre, Lilongwe, Malawi, ⁹CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada, ¹⁰Regina Margherita Children's Hospital, Turin, Italy

Introduzione: La migliorata prognosi di malattia e il grande numero di bambini, adolescenti e giovani adulti con tumore (BA-t) sopravvissuti richiedono la necessità di integrare riabilitazione e medicina dello sport in oncologia pediatrica (RMS-op). A livello globale, programmi riabilitativi e di esercizio adattato non sono accessibili a tutti i BA-t, durante e dopo le cure. Per rinforzare RMS-op è necessario creare una collaborazione mondiale tra i professionisti dedicati a riabilitazione e allenamento di BA-t.

Metodi: Nel 2023 è stato creato un gruppo di interesse speciale (SIG) su RMS-op all'interno di SIOP (International Society of Paediatric Oncology). Il SIG "Rehabilitation and physical medicine", nel network Supportive Care, ha lo scopo di: favorire la conoscenza tra professionisti del settore a livello globale; implementare lo scambio delle pratiche di presa in carico di BA-t; sviluppare progetti di ricerca e iniziative a sostegno dell'inclusione in programmi di RMS-op; formare professionisti RMS-op.

Risultati: Nel 2023, 100 professionisti RMS-op di tutto il mondo, coinvolti in progetti di ricerca e iniziative nazionali e internazionali in centri di oncologia pediatrica, hanno aderito al SIG. A gennaio 2024 è stato lanciato un sondaggio, tramite canali SIOP e su social media informali, per tracciare una Mappa Globale dei servizi RMS-op nel mondo. Il primo focus group dedicato agli scopi del SIG si è svolto a Torino (maggio 2024) supportato da SIOP e da Fondazioni e Comitati di genitori. Hanno partecipato 44 professionisti (pediatrici, fisiatrici, medici dello sport, fisioterapisti, neuropsicomotoristi età evolutiva, scienziati motori) provenienti da 5 continenti. Sono in corso formazioni online dedicate alle tematiche RMS-op.

Conclusioni: La crescita del SIG consente di dare forma a una visione olistica di presa in carico delle necessità dei BA-t e di affrontare le inequità presenti a livello globale su RMS-op dall'esordio di malattia sino al follow up dopo le terapie.

P221

IMPATTO DELL'OTTIMIZZAZIONE DELLA DOSE GUIDATA DAL MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI BETA-LATTAMICI SULL'ESITO CLINICO NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI ALLOGENICO/AUTOLOGO CON NEUTROPENIA FEBBRILE

D. Leardini¹, M. Gatti¹, A. Brandi¹, T. Belotti¹, F. Baccelli¹, F. Venturelli¹, A. Di Battista¹, F. Pea¹, A. Prete¹, R. Masetti¹

¹IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Introduzione: I beta-lattamici sono utilizzati come terapia di prima linea per la neutropenia febbrile (NF) nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). La reale esposizione al farmaco nei bambini è difficilmente prevedibile e non vi sono dati di relazione tra il dosaggio plasmatico e risposta. L'obiettivo dello studio è valutare la *feasibility* del monitoraggio terapeutico (TDM) dei beta-lattamici in corso di TCSE e la relazione tra il modello farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD) ideale ed i risultati clinici e laboratoristici.

Metodi: Sono stati inclusi pazienti consecutivi sottoposti a TCSE presso l'Oncoematologia Pediatrica IRCCS-AOU-Bologna da luglio 2022 a marzo 2023 che hanno ricevuto beta-lattamici per il trattamento della NF. I livelli plasmatici dell'antibiotico e dei marker infiammatori sono stati misurati al basale e al giorno 1,3 e 7 dall'inizio della terapia.

Risultati: Sono stati inclusi 30 pazienti (età mediana 11 anni) che hanno presentato 42 episodi di NF durante 24 TCSE allogenici e 7 autologhi. La PK/PD subottimale dei beta-lattamici al giorno +1 è stata del 26.2% con riduzione al 9.5% al giorno +3 dopo correzione della posologia. La valutazione dei biomarker ha mostrato una tendenza ($p=0.08$) di maggiore riduzione di IL-6 nei pazienti con target ottimale PK/PD (47.9%), rispetto a quelli con target quasi ottimale/subottimale (26.2%). Non sono risultate significative le variazioni di proteina-C-reattiva, procalcitonina e presepsina. Nei pazienti con emocolture positive che hanno raggiunto obiettivi PK/PD ottimali rispetto a quelli quasi-ottimali/subottimali, è stata riscontrata una riduzione di PCR a 3 giorni più alta (29.2% vs 93.0%; $p=0.05$). Non sono state riscontrate correlazioni tra il raggiungimento delle PK/PD ottimali ed outcome clinici.

Conclusioni: Il monitoraggio terapeutico dei beta-lattamici è *feasible* nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE e permette un miglior raggiungimento di PK/PD ottimali. Studi più ampi potranno confermare le tendenze di

riduzione dei marker infiammatori in pazienti con PK/PD ottimali.

P222

IMPLEMENTAZIONE DEI PATIENT REPORTED OUTCOMES ELETTRONICI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA. OPPORTUNITÀ E CRITICITÀ RIFERITE DAI SOCI AIEOP

C. Cagnazzo¹, F. Danelli², M. Di Maio³, E. Santoro⁴, E. Iannelli⁵, G. Micallo⁶, V. Tuninetti⁷, R. Di Liello⁶, C. Pinto⁸, F. De Lorenzo⁵, F. Perrone⁶, S. Cinieri⁹, A. Ferrari¹⁰, P. Quarello¹, F. Fagioli¹

¹AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, OIRM, Torino, ²Università degli Studi di Torino, ³AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ⁴Istituto Mario Negri, Milano, ⁵FAVO, ⁶Istituto Nazionale Tumori, Fondazione "G. Pascale", Napoli, ⁷AO Ordine Mauriziano, Torino, ⁸AUSL Reggio Emilia, ⁹Ospedale Perrino, Brindisi, ¹⁰Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Razionale: A differenza di quanto accade per i pazienti adulti, in pediatria il monitoraggio mediante strumenti elettronici degli esiti riportati dai pazienti (ePRO) risulta ancora piuttosto limitato. Scopo del progetto è stato indagare l'esperienza maturata dai soci AIEOP a ed il loro punto di vista rispetto alla possibile implementazione degli ePRO nella pratica clinica.

Metodi: Una survey online, sviluppata in collaborazione con AIOM, è stata distribuita a tutti i soci AIEOP a ottobre 2023. Le prime sezioni miravano ad esplorare le caratteristiche demografiche degli intervistati e la loro conoscenza dell'argomento. Le ultime tre le criticità e i potenziali ostacoli rispetto all'implementazione degli ePRO.

Risultati: L'indagine è stata completata da 166 rispondenti, provenienti soprattutto da Aziende Ospedaliere Universitarie (37.3%). La maggioranza (80.1%) è interessata all'utilizzo dei PRO in pratica clinica pur essendo poco/per nulla documentata sul tema. Il reale utilizzo dei PROs nella pratica quotidiana è molto limitato (33.8%) e solo nell'1.8% dei casi avviene in modalità esclusivamente elettronica. L'ostacolo principale sembra essere la difficoltà di coinvolgimento dell'amministrazione/reperto fondi (50.0%). L'integrazione limitata degli ePRO con le tecnologie ospedaliere è considerato un problema abbastanza/ molto rilevante da oltre metà dei rispondenti (56.6%), come le incertezze sulla responsabilità medico-legali (70.5%). Circa un terzo (32.5%), inoltre, ritiene che le difficoltà legate alla gestione della privacy andranno a peggiorare nei prossimi 5 anni. La criticità relativa alla difficoltà di formazione è considerata in generale poco/per nulla rilevante, sia per quanto riguarda gli operatori (58.4%) che i pazienti (56.6%). La maggioranza (79.5%) ritiene che gli enti regolatori dovrebbero incoraggiare l'utilizzo degli ePRO.

Conclusioni: Nonostante l'esperienza limitata, gli operatori sanitari che lavorano in oncoematologia pediatrica sono in generale favorevoli all'implementazione

degli ePRO nella pratica clinica, fermo restando criticità legate alla gestione degli aspetti di privacy e di responsabilità medico-legale.

P223

IPERPLASIA NODULARE FOCALE: L'ESPERIENZA DEL CENTRO DI LECCE

A. Cocciolo¹, D. Rizzo¹, I. Zecca², L. Giordano², A. D'amuri³, A. Tornosello¹

¹Oncoematologia Pediatrica PO Vito Fazzi, Lecce, ²Radiologia PO Vito Fazzi, Lecce, ³Anatomia Patologica PO Vito Fazzi, Lecce, Italy

L'iperplasia nodulare focale (FNH) è una rara patologia epatica benigna. In età pediatrica è riportata nel 2-7% di tutti i tumori pediatrici del fegato ed in genere viene osservata in pazienti con storia precedente di chemioterapia o dopo trapianto allogenico. La diagnosi differenziale con le lesioni maligne può richiedere la conferma istologica. Presso la nostra UO abbiamo osservato quattro casi di FNH: due ragazze di 14 e 15 anni con storia clinica di neuroblastoma stadio 4 trattate entrambe secondo il protocollo NB AR01 (età alla diagnosi di neoplasia rispettivamente 20 mesi e 6 anni + 5/12); ragazzo di 18 anni con storia clinica di rhabdomyosarcoma paratesticolare metastatico trattato secondo protocollo EpSSG RMS 2005 (età alla diagnosi di neoplasia 15 anni); ragazzo di 12 anni senza alcun fattore di rischio. Nei primi tre casi si trattava di una forma di FNH multifocale (numero delle lesioni da 5 a 15 con dimensioni inferiori a 3,5 cm). Nell'ultimo caso si osservava una unica lesione di 5 cm. La diagnosi è stata effettuata sulla base dell'imaging (ecografia, RMN fegato con m.d.c. epato-specifico) nei primi tre pazienti; nel caso di FNH monofocale è stata posta indicazione ad effettuare biopsia. Nessun paziente è stato sottoposto a chirurgia ma tutti sono stati sottoposti a follow-up. I casi da noi osservati riflettono quanto riportato in letteratura. Le forme secondarie a trattamenti oncologici sono più frequentemente multifocali; le forme monofocali pongono più spesso problemi di diagnosi differenziale all'imaging e spesso richiedono accertamento istologico. Considerata la rarità della patologia, non esistono linee guida condivise e basate su evidenze sulla corretta gestione e sul percorso ottimale di follow-up.

P224

ISF CARTACEO vs ELETTRONICO: CONFRONTO NELLA GESTIONE DEI DOCUMENTI

A. Ferrari¹, S. Stabile², C. Cagnazzo³, F. Fabbri⁴, R. Critelli⁵, F. Zepponi⁶, C. Citterio⁷, G. Ricci⁸, A. Franzetto⁹, F. Mannozi⁴, S. Testoni⁴, M. Betti¹⁰, V. Franchina¹¹

¹Clinical Trial Office Onco Hematologic (CTO-OH) Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ²Niguarda Cancer Center, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Struttura Complessa Oncologia Falck, Milano, ³Unità di Ricerca e Sviluppo Clinico SC

Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino, ⁴Unità di Biostatistica e Sperimentazioni Cliniche, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola, ⁵AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino, ⁶AOU Careggi, Firenze, ⁷AUSL Piacenza, ⁸AOU delle Marche, Ancona, ⁹Farmacia Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma, ¹⁰Clinical Trial Center- Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione, AOU "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria, ¹¹Azienda Ospedaliera Papardo, Messina, Italy

Introduzione: La corretta gestione della documentazione degli studi clinici in termini di qualità, organizzazione e conservazione è un focus centrale. Anche il Regolamento Europeo 536/2014 ha sottolineato la necessità di mantenere e archiviare un fascicolo permanente della sperimentazione clinica. L'introduzione della tecnologia ha portato all'implementazione di nuove modalità di gestione elettronica dei documenti, a partire dall'Investigator Site File (ISF). Il nostro lavoro mira a comprendere la prospettiva dei Coordinatori della Ricerca Clinica (CRC).

Metodi: Nell'aprile 2024, il Gruppo di Lavoro CRC dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), in collaborazione con il Gruppo Italiano CRC (GIDMcr), ha diffuso un sondaggio, composto da 20 domande a scelta multipla suddivise in 3 aree: dati anagrafici, Utilizzo e vantaggi/ostacoli dell'ISF elettronico (e-ISF).

Risultati: Hanno completato la survey 114 CRC: la maggior parte opera in oncologia (46,5%, n=53). Solo il 31% (n=35) ha confermato l'uso dell'eISF in studi (61%, n=25), non superiore a 3. La maggior parte prevede ancora una gestione mista di documenti cartacei ed elettronici (84%, n= 56). Il 60,5% (n=69) conferma che gli studi in fase di attivazione non prevedono l'utilizzo dell'eISF. Tuttavia, la maggior parte dei CRC (75,4%, n=86) è favorevole all'introduzione dell'eISF, in particolare per recuperare spazi in ufficio (88%, n=78) e ridurre al minimo i costi di archiviazione (58,4%, n=2). Tra gli ostacoli incontrati dai centri per l'attivazione dell'eISF, c'è in particolare la scarsa disponibilità di personale nella gestione documentale online (46%, n=49). Per quanto riguarda la gestione degli ISF cartacei, solo il 34,2% (n=39) ritiene che sia più semplice gestire i documenti con gli ISF cartacei (65%, n=26).

Conclusioni: Sebbene l'implementazione dell'eISF negli studi clinici non sia ancora diffusa, questa indagine evidenzia una percezione positiva da parte del CRC secondo cui l'utilizzo dell'eISF è associato a un miglioramento del carico di lavoro e della gestione dei documenti.

P225

L'ATTIVAZIONE PRECOCE DELLE CURE PALLIATIVE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA IN TRENTINO

L. Meneghello¹, I. Scolari², A. Petrone¹, L. Gazzola¹, P. Soloni¹, A. Failo², M. Bolognani³

¹UOM Pediatria APSS, Trento, ²UO Psicologia APSS, Trento, ³Cure Palliative Pediatriche APSS, Trento, Italy

L'accesso alle cure palliative è un diritto sancito dalla legge 38/2010 per i pazienti affetti da patologie inguaribili, croniche gravi o in fase terminale. La diffusione delle cure palliative pediatriche (CPP) in Italia è a tutt'oggi carente: solo il 15% dei bambini/adolescenti eleggibili ne ha effettivamente accesso, a causa di difficoltà organizzative ma anche culturali e affettive. Dal 2018 è attivo in Trentino un servizio strutturato di CPP, la cui offerta ai pazienti oncologici si è evoluta da una iniziale assistenza solo nelle fasi terminali, alla attuale presa in carico precoce nelle patologie oncologiche a rischio di non guarigione e con programma di cure altamente intensive. Dall'analisi retrospettiva del periodo tra settembr e2017 e settembr e2023,110 erano i pazienti (30% leucemie, 26% tumori SNC, 17% linfomi, 27% tumori solidi) in carico all'Oncoematologia pediatrica di Trento e, di questi, 24 pazienti (67% tumori SNC, 28% tumori solidi, 5% leucemie e linfomi) sono stati indirizzati alle CPP per la gestione domiciliare di procedure e presidi, terapie di supporto, gestione di sintomi disturbanti e l'assistenza nel fine vita. Il tempo di attivazione delle CPP è variato da 0 a 60 mesi dalla diagnosi o dalla recidiva (mediana 3 mesi). La durata media della gestione congiunta è stata di 7 mesi. 22/110 pazienti sono deceduti:5 per complicanza in centro fuori regione, 17 in carico alle CPP. Di questi ultimi il 70 % sono deceduti a domicilio, il 30% in ospedale, tutti nel rispetto della scelta del minore e/o della famiglia. La nostra esperienza mostra la reale possibilità di integrazione precoce delle CPP nel percorso terapeutico dei pazienti oncologici, così da favorirne il miglioramento della qualità di cura e di vita, e apre la riflessione sui fattori favorevoli oppure ostacolanti l'attivazione precoce.

P226

L'IMPLEMENTAZIONE DEL REGOLAMENTO UE 536/2014 HA REALMENTE RIDOTTO LE TEMPISTICHE DI ATTIVAZIONE DEGLI STUDI CLINICI IN PEDIATRIA?

L. Penolazzi¹, E. De Luna¹, M. Basiricò¹, N. Bertorello¹, C. Cagnazzo¹, V. Facciolo¹, F. Resente¹, G. Rocca¹, F. Fagioli¹

¹AOU Città della Salute e della Scienza di Torino OIRM, Torino, Italy

Razionale: Uno degli obiettivi principali dell'applicazione del Regolamento 536/2014 è la riduzione dei tempi dell'iter di approvazione delle sperimentazioni. A due anni dall'implementazione, abbiamo deciso di indagare la reale efficacia dell'utilizzo del Clinical Trials Information System (CTIS).

Materiali e Metodi. Sono state analizzate le tempistiche relative alle sperimentazioni cliniche pediatriche sottomesse secondo Direttiva 2001/20/CE tra Agosto 2021 e 2022 e quelle i cui documenti di Parte II sono stati forniti ai promotori tra Maggio 2023 e 2024. I dati sono stati

estrapolati dal database della SC Oncoematologia Pediatrica - OIRM e dal portale del Comitato Etico di riferimento.

Risultati. Tra agosto 2021 e 2022, sono stati sottomessi 11 studi farmacologici, di cui uno ritirato e uno chiuso prima della delibera autorizzativa. Per i restanti 9, il tempo tra caricamento della documentazione sul portale e approvazione del Comitato Etico è stato in media di 6,5 mesi. Tra maggio 2023 e 2024 è stata fornita ai promotori la documentazione di parte II per 9 studi (4 no profit). Di questi, 4 (proposti solo negli scorsi 60 giorni) non sono stati considerati nelle successive analisi. Dei restanti 5 studi non è stato ottenuto un parere nonostante dall'invio dei documenti di parte II siano trascorsi in media 8,7 mesi. Solo per 2 studi è stato effettivamente avviato l'iter regolatorio, gli altri 3, bloccati in media da 9,8 mesi, potrebbero non essere ancora stati sottomessi in CTIS.

Conclusioni: La nostra analisi preliminare suggerisce che, nonostante le novità introdotte dalla nuova normativa, il processo di approvazione non ha al momento subito miglioramenti significati. Le possibili cause potrebbero essere l'aver sottovalutato le tempistiche necessarie per ricevere i documenti mandatori per la sottomissione in CTIS da parte dei centri e la necessità di avere infrastrutture di startup più complesse, che soprattutto i promotori no profit faticano ad implementare.

P227

LA CURA DEL FINE VITA DEL BAMBINO ONCOLOGICO OSPEDALIZZATO: ANALISI DELL'INTENSITÀ TERAPEUTICA E NUOVE PROSPETTIVE

T. Belotti¹, M.C. Mondardini², E.L. Legnani¹, S. Cerasi¹, N. Abram¹, R. Rondelli¹, R. Masetti¹, A. Prete¹

¹Oncoematologia pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Bologna, ²UO Anestesia e Rianimazione pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Bologna, Italy

Background: La cura del bambino oncologico ospedalizzato *end-of-life* richiede un particolare approccio multidisciplinare per indirizzare le complesse necessità fisiche, psicosociali e spirituali del paziente e della sua famiglia. Obiettivi: - Redazione ed applicazione di una procedura operativa per l'assistenza al bambino in presenza di sofferenze refrattarie ai trattamenti sanitari; - Caratterizzazione del bambino oncologico terminale ospedalizzato; - Valutazione della disparità di intensità di cura nel fine vita.

Materiali e Metodi: - Studio osservazionale retrospettivo di coorte relativo ai bambini/adolescenti/giovani adulti affetti da malattia oncologica in fase terminale di età compresa tra 0 e 21 anni deceduti consecutivamente presso la nostra Clinica tra il 1° gennaio 2010 e il 31 dicembre 2023. - Analisi univariata e multivariata dei fattori associati ad alta intensità di cura nel fine vita.

Risultati: Nel 2020 è stata applicata la procedura suddetta. Sono stati arruolati 74 pazienti, con un'età media al momento della morte di 9 anni (range 10

mesi-20 anni), 33 (46%) con neoplasia ematologica e 41 (55.4%) con tumore solido. 47 pazienti (63.5%) sono stati arruolati nel periodo pre-applicazione della procedura (2010-2019) e 27 (36.5%) dopo (2020-2023). I risultati dell'analisi hanno dimostrato un rischio statisticamente significativo di essere sottoposti a chemio-immunoterapia endovenosa entro 15 giorni dal decesso nei bambini con meno di 5 anni ($p=0.026$) o se affetti da neoplasie ematologiche ($p=0.007$). Questo studio ha altresì dimostrato una riduzione dell'intensità terapeutica grazie all'applicazione della procedura, con un calo statisticamente significativo delle morti in Terapia Intensiva dopo l'applicazione della stessa (31.9% vs 6.8%, $p=0.011$). Conclusioni: È essenziale che il bambino in fase terminale possa morire senza provare inutili dolori fisici, paura o ansietà e possa ricevere un'adeguata assistenza, senza che, né lui né la famiglia, si sentano abbandonati. L'applicazione della procedura si dimostra essere un'azione di miglioramento, garantendo cure di alta qualità.

P228

LA FERROPTOSI, UNA NUOVA STRATEGIA TERAPEUTICA, PER AFFRONTARE LE VULNERABILITÀ FERRO-DIPENDENTI NELLA LAL-B

M.M. Capelletti¹, M. D'angio², G. Fazio³, M. Mauri¹, S. Pelucchi¹, A. Piperno³, A.M. Savino¹, G. Cazzaniga⁴

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano Bicocca, Milano, ²Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità, Roma, ³Fondazione Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁴Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano Bicocca, Milano; Fondazione Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Studi recenti hanno evidenziato un possibile collegamento fra un'alterata omeostasi del ferro e neoplasie ematologiche. Sfruttare la ferroptosi, morte cellulare ferro-dipendente caratterizzata dalla perossidazione lipidica, rappresenta una strategia promettente contro la leucemia linfoblastica acuta (LAL-B). Obiettivi principali del progetto sono 1) identificare signature di espressione genica ferro-correlata per sottogruppi di LAL-B 2) studiare il metabolismo del ferro e la ferroptosi come strategie alternative per il trattamento della LLA-B. Pazienti: N=35 stratificati in base alle traslocazioni cromosomiche, inclusi t(1;19), t(12;21), t(9;22) e t(4;11). Modelli *in vitro*: Pannello di linee cellulari mantenute in condizioni standard di coltura. qRT-PCR: cDNA ottenuto da mRNA di midollo osseo e lisati cellulari analizzato per livelli di espressione dei geni del metabolismo del ferro e della ferroptosi. Proliferazione cellulare: misurata dopo 24h di trattamento tramite CellTiterGlo kit. Marker ferroptotici: CellRox Green, Bodipy C11 e MitoSox Red, utilizzati per valutare la presenza di ROS; l'attività della LDH e il glutatione misurati nei surnatanti cellulari. L'indagine sull'espressione dei geni del ferro nei cam-

pioni di midollo osseo mostra una downregolazione significativa di *FTL* in tutti i gruppi e una variabilità nell'espressione di *CP* tra pazienti con traslocazione t(9;22). *TFR1* mostra un'evidente upregolazione in tutte le classi. *In vitro*, basse dosi di ferro [100 µM] promuovono la proliferazione cellulare, mentre dosi elevate [400 µM] risultano citotossiche, eccetto per la linea cellulare RS4;11. Nel sottogruppo t(4;11), rappresentato dalle linee cellulari RS4;11 e SEM, il ferro stimola la proliferazione, mentre il ferro-chelante DFO la blocca. RSL3, induttore di ferroptosi, causa stress cellulare aumentando perossidazione lipidica, ROS cellulari e rilascio di LDH, influenzando la vitalità. Lip-1, inibitore di ferroptosi, contrasta gli effetti tossici di RSL3 in SEM e RS4;11. Inoltre, i geni del metabolismo dell'eme e il protettore ferroptosi SCD1 sono upregolati in RS4;11, ma non in SEM, suggerendo meccanismi di resistenza differenti.

P229

LA FORMAZIONE DEL PERSONALE COME PROCESSO PER LA MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO: ESPERIENZA DI UN CENTRO PEDIATRICO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE 1

F. Patruzzello¹, G. Sepe¹, M.R. Papa¹, G. De Feo², G. Becchimanzi¹, R. Capasso¹, C. Montagnaro¹, V. Riccio¹, M.R. Cavezza¹, L. Carangelo¹, R. Parasole¹

¹AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ²IRCCS Istituto Tumori Pascale, Napoli, Italy

La formazione è un processo del Sistema di Gestione della Qualità delle sperimentazioni cliniche di Fase 1. La presenza e conoscenza dei percorsi determina l'efficacia e la comprensione e corretta applicazione degli stessi l'efficienza. Riportiamo l'esperienza del nostro Centro, cioè come programmiamo (plan), svolgiamo (do) e valutiamo (check) la formazione nell'ottica di un miglioramento continuo (act) attraverso: 1. Analisi dei fabbisogni formativi: la differenza tra la competenza che vogliamo raggiungere e quella posseduta ci aiuta a stabilire qual è la formazione necessaria per ottenere il risultato voluto. 2. Identificazione degli obiettivi di risultato (Centro) e di apprendimento (personale) che sono comunicati in anticipo, misurabili (rispetto al risultato da raggiungere), pertinenti, chiari e realizzabili. 3. Pianificazione secondo le risorse umane (caratteristiche quali-quantitative del personale) ed economiche. 4. Scelta del tipo di formazione: la competenza professionale è data da conoscenza (sapere), capacità (saper fare) e comportamento (saper essere) per cui nel nostro piano formativo abbiamo scelto, accanto alle lezioni frontali, le simulazioni di tipo *role-play* in cui il personale partecipa attivamente mettendo in pratica le proprie conoscenze e le proprie capacità. Le simulazioni sono la verifica, in ambiente protetto, del "sapere essere". L'esito delle simulazioni è discusso in una riunione per condividere eventuali aspetti da migliorare e come apportare il miglioramento. 5.

Valutazione del contesto relazionale: esigenze del Centro ed aspettative del personale. 6. Monitoraggio: valutazione del personale formato e ancora da formare, individuazione di corsi da ripetere, ecc. 7. Valutazione del valore aggiunto in termini di efficacia ed efficienza: a. ritorno sull'investimento: raggiungimento degli obiettivi prefissati dal Centro; b. miglioramento della competenza se l'apprendimento del personale rispecchia l'obiettivo prefissato. Il risultato raggiunto sarà il punto di partenza per il successivo piano di formazione. Vantaggi della formazione: • nuove competenze, • valorizzazione delle risorse, • armonizzazione dei bisogni, • minimizzazione del rischio, • miglioramento continuo.

P230

LA LETTURA È CURA? ESPERIENZA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

S. Calò Macchia¹, D. Rizzo¹, V. Catalano¹, A. Tornesello¹, V.L. Mariano¹, F. Minonne¹, A. Cocciolo¹

¹Oncoematologia Pediatrica PO Vito Fazzi, Lecce, Italy

La pratica della lettura dialogica in ospedale vede insieme protagonisti i bambini, i genitori e gli operatori ed ha acquisito, nel campo delle cure mediche, il valore di ausilio interdisciplinare. Sono riportati in letteratura buoni risultati nella limitazione e nella cura dell'ansia, nell'adattamento alle cure e nello sviluppo di nuove strategie di coping. Attraverso i libri, la lettura ed il commento di albi illustrati, è possibile aumentare la capacità relazionale di ascolto e comprensione dei bambini, custodendo l'identità dei bambini, dei genitori e degli operatori. Successivamente ad un Corso di formazione per l'educazione alla lettura dialogica dedicato specificatamente agli operatori, nella nostra Unità Operativa abbiamo attuato tale pratica nella fascia di età tra 3 e 14 anni. Al progetto hanno partecipato anche i volontari e gli insegnanti. I libri utilizzati sono stati accuratamente scelti nell'ambito di una bibliografia che comprende testi che, attraverso la vita di personaggi reali o di fantasia, danno la possibilità di identificarsi con i protagonisti delle storie senza provare l'angoscia del proprio diretto coinvolgimento nello stesso problema. I testi vengono condivisi tra genitori ed operatori e seguono il bambino nel percorso terapeutico tra degenza ordinaria, Day Hospital e domicilio, in continuità che consente di mantenere e rafforzare i rapporti dell'alleanza terapeutica. Il programma è in fase di elaborazione per l'applicazione anche nelle fasi terminali di malattia, nell'ambito della formazione in Cure Palliative Terminali. La nostra esperienza dimostra come l'applicazione del progetto 'la cura della lettura' nell'ambito dell'oncoematologia pediatrica consente ai bambini e ai loro genitori di ridurre l'ansia durante il percorso di cura e di rafforzare il rapporto tra operatori sanitari e famiglia. Soprattutto se attuato fin dalle prime fasi della malattia, consente di accompagnare il percorso di cura anche quando questo si avvia verso una fase terminale.

P231**LA TERAPIA GENICA NEONATALE PREVIENE LE MANIFESTAZIONI DI MALATTIA IN UN MODELLO MURINO DI MUCOPOLISACCARIDOSI DI TIPO I**

G. De Ponti¹, L. Santi¹, G. Dina², A. Pievani³, S. Donsante³, M. Riminucci⁴, A. Corsi⁴, K. Sawamoto⁵, L. Passerini¹, A. Annoni¹, S. Gregori¹, S. Crippa¹, A. Biondi⁶, A. Quattrini², S. Tomatsu⁵, A. Aiuti¹, M.E. Bernardo¹, M. Serafini³

¹San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy - SR-Tiget, Milano, Italy, ²Experimental Neuropathology Unit, INSPE, Division of Neuroscience, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italy, ³Tettamanti Center, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy, ⁴Department of Molecular Medicine, Sapienza University, Roma, Italy, ⁵Department of Biomedical Research, Alfred I. duPont Hospital for Children, Wilmington, USA, ⁶Pediatrics, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

La mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS-I) è una malattia pediatrica rara causata da mutazioni nel gene codificante per l'enzima lisosomiale α -L-iduronidasi (IDUA) coinvolto nella degradazione dei glicosaminoglicani. L'accumulo intra- ed extra-cellulare di queste sostanze provoca disfunzioni cellulari e tissutali multi-sistemiche e un ampio spettro di manifestazioni cliniche con decorso cronico progressivo. Le terapie prevalentemente utilizzate in clinica, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore e la terapia di sostituzione enzimatica, sono inefficienti nel correggere le anomalie pre-esistenti, soprattutto quelle scheletriche e del sistema nervoso centrale. Recentemente la terapia genica *ex vivo* è emersa come un'alternativa promettente e più efficace rispetto al trapianto. Un parametro cruciale per il successo delle terapie è la tempestività del trattamento poiché risulta fondamentale intervenire prima che il processo patologico diventi irreversibile. Abbiamo pertanto indagato se un approccio di terapia genica applicato in epoca neonatale potesse essere efficace nel prevenire le manifestazioni della malattia nel modello murino di MPS-I. Topi MPS-I a 1-2 giorni di vita sono stati condizionati e trapiantati con cellule progenitrici ematopoietiche Sca1+ derivanti da midollo osseo affetto, dopo trasduzione con un vettore lentivirale codificante per IDUA. Al sacrificio a 32 settimane di vita, gli animali trattati hanno mostrato livelli di IDUA sovra-fisiologici e una riduzione significativa dell'accumulo di glicosaminoglicani negli organi viscerali. Le manifestazioni scheletriche nei topi trattati hanno rivelato un netto miglioramento a livello radiografico e istologico, con normalizzazione della struttura ossea confermata mediante microCT. Infine, si è osservata una diminuzione della vacuolizzazione e dell'infiammazione nella corteccia cerebrale indicativa di un miglioramento neurologico. Complessivamente, questo studio dimostra l'efficacia della terapia genica neonatale nel prevenire i danni di malattia nel modello murino di MPS-I. Un'implementazione dei programmi di screening neonatale consentirà di tradurre l'approccio del trapianto neo-

natale di cellule progenitrici autologhe geneticamente corrette in sperimentazioni cliniche nei pazienti con MPS-I.

P232**LETTURA E FILMOGRAFIA PER ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI CON CANCRO**

A. Paulis¹, V. Marri¹, A. De Salvo¹, V. Di Ruscio¹, S. Gaspari¹, A. Serra¹, I. Ciaralli¹, M. Amicucci¹, A. Mastronuzzi¹, G.M. Milano¹

¹Area Clinica Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

Dal 2017 è attivo presso la nostra area, un progetto dedicato agli adolescenti e ai giovani adulti che ha, tra gli altri, l'obiettivo di offrire occasioni di socializzazione e condivisione durante le degenze e il percorso di cura, per i circa 140 nuovi pazienti tra i 15 e i 21 anni presi in carico per anno. Ogni anno vengono attivati presso la nostra struttura circa 10 "laboratori" supportati dall'associazione 4YouAPS (<https://www.4youaps.org/>) che opera all'interno del reparto. Con la supervisione dell'equipe multidisciplinare (oncologi, project managers, psicologi, educatori) nell'ambito dei 10 "laboratori" che l'associazione 4YouAPS (<https://www.4youaps.org/>) attiva annualmente, nel 2024 abbiamo avviato un laboratorio di lettura (Next-Gen Readers) e uno cineforum, fruibili contemporaneamente in presenza o da remoto. I due laboratori hanno le seguenti caratteristiche: • Next-Gen Readers: o Biblioteca digitale gratuita con QR code per l'accesso disponibile in reparto; o Laboratori di gruppo per la discussione di libri; o Obiettivo: incrementare la capacità riflessiva e immaginativa. • Cineforum: o Visione del film scelto; o Discussione su tematiche emergenti dai film; o Obiettivo: favorire la condivisione di vissuti e sviluppare il pensiero critico. I risultati preliminari di questi due laboratori hanno evidenziato una partecipazione crescente con picchi del 70% caratterizzata da un maggior coinvolgimento anche individuale, riscontro positivo nei colloqui psicologici individuali e di gruppo e maggior attivazione di strategie di coping attive e minore passività durante le degenze. In conclusione, questi due progetti sono un esempio di attività utili per contribuire al benessere psicologico e sociale durante il percorso di cura, di facile riproducibilità e gestione, e pertanto esportabili anche in altri centri nazionali con attività dedicate a questa popolazione fragile.

P233**MATERIALE INFORMATIVO ED EDUCATIVO SULLE PIÙ FREQUENTI COMPLICANZE A DISTANZA NEI LUNGO-SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO. ESPERIENZA PRESSO L'ISTITUTO G. GASLINI E PROPOSTA PER DIFFUSIONE IN AMBITO AIEOP**

L. Pelanconi¹, S. Oberti², A. Beccaria², M. Del Monte³,

L. Acquarone³, A. Aulicino², B. Nicolas², M. Muraca², R. Haupt², R. Tallone²

¹DINOEMI, Università degli Studi di Genova, ²Centro DOPO, Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Università degli Studi di Genova, Italy

Uno screening organizzato e a lungo termine è fondamentale per poter garantire ai lungo-sopravviventi da tumore pediatrico (LSTP) una diagnosi precoce di potenziali effetti tardivi. Questo dovrebbe essere associato ad una responsabilizzazione dei LSTP stessi ai quali devono essere forniti adeguati strumenti per comprendere l'utilità dello screening consigliato. In questo contesto, un gruppo di lavoro di PanCare, costituito da medici, psicologi e LSTP ha sviluppato 45 brochure divulgative scritte in linguaggio (inglese) semplice che descrivono segni e sintomi, fattori di rischio e screening raccomandati per altrettante possibili complicazioni a lungo termine. Le linee guida di riferimento erano quelle del gruppo IGHG e PanCareFollowUp. Per rendere disponibili tali brochure anche ai nostri LSTP, abbiamo avviato un processo per la loro traduzione. Dopo aver affrontato la prima brochure abbiamo incontrato notevoli difficoltà nel tradurla in italiano semplice e scorrevole e ci siamo quindi avvalsi dell'intelligenza artificiale (ChatGPT). Dopo aver effettuato svariati tentativi di "conversazione" con ChatGPT abbiamo identificato la serie di interazioni che conduceva ad una traduzione soddisfacente che comunque avrebbe avuto bisogno di un'ulteriore revisione specialistica. Le 45 brochure sono state quindi tradotte da ChatGPT seguendo la stessa serie di interazioni. Un gruppo di medici e psicologi ha quindi rivisto circa 10 brochure a testa che sono state a loro volta revisionate in maniera incrociata. Dopo alcune ulteriori riunioni per uniformare i documenti si è giunti quindi ad una versione finale. Un gruppo di LSTP ha quindi ricevuto alcune brochure che riguardavano screening per loro raccomandati. Tramite interviste semi-strutturate si è ottenuto il loro riguardo chiarezza e completezza delle stesse, ottenendo un'approvazione dal 100% degli intervistati. Sottoporremo al GdL AIEOP il testo italiano delle 45 brochure per valutazione ed eventuale modifiche. Una volta approvato e corredato dell'indispensabile parte iconografica potrebbe essere messo a disposizione sul sito AIEOP per tutti i LSTP.

P234

MIGLIORARE ATTRAVERSO LA GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ: ESPERIENZA DI UN CENTRO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PEDIATRICA DI FASE 1

F. Patruzzello¹, G. De Feo², M.R. Papa¹, G. Sepe¹, C. Montagnaro¹, R. Capasso¹, G. Becchimanzi¹, M.R. Cavezza¹, L. Carangelo¹, R. Parasole¹

¹AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ²IRCCS Istituto Tumori Pascale, Napoli, Italy

La gestione delle non conformità (NC) è un processo del

Sistema di Gestione della Qualità delle sperimentazioni cliniche di Fase 1 che prevede una suddivisione in fasi distinte e sequenziali. Riportiamo l'esperienza del nostro Centro attraverso le varie fasi del processo. Identificazione: consente di mappare le vulnerabilità del sistema in cui operiamo aggregando e analizzando gli errori comuni che quotidianamente possono accadere. Segnalazione: chiara e accurata per facilitare l'indagine. Investigazione: procediamo con un'analisi critica nella gestione delle deviazioni: • strategia di risoluzione dei problemi per indagare sul verificarsi di una deviazione; • valutazione delle prove per determinare l'effettiva causa principale; • attenzione ai dettagli; • sviluppo di un adeguato piano correttivo/preventivo (CAPA) che può essere implementato per risolvere il problema della deviazione; • eliminazione del ripetersi della stessa deviazione; • eliminazione dell'errore umano come la causa radice generica di una deviazione. Risoluzione: le azioni correttive devono essere appropriate agli effetti delle NC riscontrate e le azioni preventive attuate devono essere appropriate agli effetti dei problemi potenziali. Documentazione: la registrazione è la prova documentale di quanto è successo. Utilizziamo un file da cui, attraverso dei collegamenti intertestuali, si può accedere rapidamente ad una copia della documentazione relativa alla gestione della specifica NC. Analisi: Individuazione di: • processi organizzativi che richiedono una revisione critica; • aree di maggiore rischio; • procedure/istruzioni inadeguate da integrare o da modificare; • necessità di formazione/aggiornamento del personale anche sulla documentazione; • necessità di modifica/integrazione delle procedure e/o job description; • impatto che una NC può avere sul processo; • cause; • sostenuti per la risoluzione. Possibili criticità: • sensibilizzazione del personale; • mancato rispetto della procedura; • informazioni poco chiare e/o non accurate; • formazione non adeguata; • identificazione di una causa radice non esatta; • mancata applicazione delle azioni programmate. La gestione delle NC consente di ridurre/eliminare la sistematicità degli errori e migliorare gli standard qualitativi del processo. Lo scopo finale è il miglioramento.

P235

MODIFICAZIONI ETÀ DIPENDENTI DEL MICROBIOTA INTESTINALE DEI PAZIENTI PEDIATRICI E ADULTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

S. Roggiani¹, D. Leardini², E. Muratore², M. Fabbrini¹, M. Roberto², F. Bonifazi², P. Brigidì¹, R. Masetti²

¹Università di Bologna, ²IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Introduzione: Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) induce profonde modificazioni sul microbiota intestinale (MI), le quali sono state associate negli adulti e nei bambini ad outcome clinici. Non è noto se tali modificazioni siano età-dipendenti.

Metodi: Abbiamo analizzato il MI di pazienti sottoposti

a TCSE nel centro pediatrico e dell'adulto di Bologna. I campioni sono stati raccolti prima del TCSE e all'attecchimento dei neutrofili. Il profilo del MI è stato analizzato tramite sequenziamento dell'amplicone del gene 16SrRNA.

Risultati: Sono stati processati 176 campioni da 88 pazienti (età mediana 17.3 anni, range 0.8-70), suddivisi in base all'età in minori o maggiori di 15 anni. È stata osservata una diminuzione della α -diversità dopo TCSE in entrambi i gruppi di pazienti, avendo i soggetti sotto i 15 anni una biodiversità inferiore all'attecchimento rispetto ai pazienti più anziani. L'analisi della β -diversità ha mostrato una separazione significativa tra i due time-point in ciascun gruppo di età utilizzando la metrica Unweighted Unifrac, con una tendenza alla segregazione per età nei campioni pre-TCSE utilizzando le metriche Weighted e Unweighted Unifrac. A livello tassonomico di phylum, famiglia e generi, il profilo del MI durante l'attecchimento era simile tra i due gruppi, mostrando andamenti comparabili degli stessi taxa. I pazienti sotto i 15 anni avevano abbondanze maggiori di *Bifidobacteriaceae* prima del TCSE, mentre quelli sopra i 15 anni mostravano un arricchimento in *Proteobacteria* e potenziali patobionti appartenenti a *Enterobacteriaceae*, come *Escherichia-Shigella* e *Serratia*.

Conclusioni: Il TCSE ha un profondo impatto sul MI sia nei pazienti pediatrici che in quelli adulti, portando a un significativo riarrangiamento filogenetico. Dopo il TCSE, la comunità microbica nei bambini perde la *signature* età-specifiche, assomigliando al profilo del MI degli adulti. Questi risultati evidenziano la necessità di interventi mirati per età per gestire le alterazioni del MI pre e post-TCSE.

P236

MUOVIAMOCI INSIEME - UN PROGETTO DI PREVENZIONE, RIABILITAZIONE E RITORNO ALLO SPORT RIVOLTO AI BAMBINI E ADOLESCENTI DEL REPARTO DI ONCOLOGIA PEDIATRICA DELL'OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII DI BERGAMO

N. Scandoli¹, A. Cornelli¹, C. Pellegrinelli², E. Mariani², F. Bruni³, L. Cavalleri³, R. Severgnini⁴, C. Foglia³, M. Provenzi³

¹Fisioterapista UOS Oncologia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ²Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, ³UOS Oncologia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ⁴Responsabile Ottimizzazione processi riabilitativi ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

Background: I bambini e gli adolescenti con diagnosi oncologica, durante il periodo delle terapie, possono mostrare un rallentamento nel raggiungimento delle tappe motorie o una loro perdita, oltre ad una limitazione dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana. Molteplici studi evidenziano come l'esercizio fisico sia una terapia complementare per prevenire e attenuare

alcuni effetti collaterali dei trattamenti oncologici e dell'alimentazione, quali: ipotrofia e ipostenia muscolare, osteopenia, fatigue, riduzione della capacità cardio-respiratoria, etc.

Obiettivo: Monitorare l'acquisizione delle tappe motorie e il mantenimento delle autonomie mediante un trattamento fisioterapico preventivo e assicurare un intervento riabilitativo precoce in caso di deficit specifici. Un ulteriore obiettivo è quello di reintrodurre il paziente all'attività sportiva in modo graduale e sicuro al termine delle cure.

Materiali e Metodi: Due terapisti effettuano una valutazione iniziale alla diagnosi e attuano un programma riabilitativo individuale personalizzato, eseguono follow-up periodici ed effettuano trattamenti durante la degenza in ospedale, al domicilio e sul territorio (piscina e/o palestra). Nelle camere del reparto vengono allestiti spazi dedicati al movimento e insegnati semplici esercizi/facilitazioni da svolgere sia durante il ricovero che successivamente a casa. Gli esercizi, adattati ai pazienti in base a obiettivi, età, interessi, e fattibilità, includono: rinforzo muscolare, equilibrio/propriocezione, allenamento aerobico e flessibilità. Il progetto prevede inoltre il mantenimento della presa in carico al termine delle terapie per trattare precocemente eventuali effetti collaterali a lungo termine (ad esempio osteonecrosi) e per accompagnare i bambini e ragazzi che lo desiderano al rientro sportivo a seguito di un percorso di rientro allo sport specifico, personalizzato e monitorato.

Risultati e Conclusioni: Il progetto – Muoviamoci Insieme – sostenuto dall'associazione ConGiulia ONLUS ha coinvolto dal 2018 173 pazienti garantendo una presa in carico fisioterapica preventiva e, nel caso di deficit acquisiti, riabilitativa dalla diagnosi alla completa autonomia e partecipazione nella vita quotidiana e all'inserimento in ambito sportivo, talvolta adattato.

P237

MUSICOTERAPIA RECETTIVA E SINTOMI ANTICIPATORI DELLA CHEMIOTERAPIA NEGLI ADOLESCENTI: STUDIO PILOTA A METODI MISTI

F. Giordano¹, C. Rutigliano², C. Ugolini³, E. Iacona³, L. Ronconi⁴, C. Raguseo⁵, T. Perillo⁵, R. Angarano⁵, I. Testoni³, N. Santoro⁵

¹DiMePre-J, Università degli Studi di Bari; UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico Bari, ²UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico Bari; APLETI ets, ³Dipartimento di Filosofia, Sociologia, Pedagogia e Psicologia Applicata, Università degli Studi di Padova, ⁴Settore Servizi Informatici e Statistici-Polo Psicologia, Università degli Studi di Padova, ⁵UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico Bari, Italy

I trattamenti chemioterapici a cui si sottopongono gli adolescenti provocano effetti collaterali sintomatici, come vomito e nausea, e psicologici, come ansia e stress. L'esposizione ripetuta alla chemioterapia aumenta il rischio di sviluppare sintomi di nausea e vomito anticipa-

tori (NVA), anche prima di somministrare agenti emetogeni. Poiché la NVA sembra non responsiva al trattamento con antiemetici, diversi studi raccomandano trattamenti complementari non farmacologici. Differentemente da altri approcci music-based, la Musicoterapia (MT) è l'uso clinico e basato sull'evidenza di interventi musicali da parte di un professionista qualificato per raggiungere obiettivi individualizzati nell'ambito della relazione terapeutica. Questo studio pilota ha verificato la fattibilità e gli effetti della musicoterapia su NVA, ansia e stress, dolore e qualità della vita in adolescenti sottoposti a chemioterapia. I partecipanti (N=10) hanno ricevuto quattro sessioni individuali di MT recettiva, condotte da un musicoterapeuta certificato. NVA e dolore sono stati misurati attraverso una scala likert (0-4). L'ansia è stata misurata con la STAI Y-1. È stata misurata la reattività neurologica attraverso la variabilità della frequenza cardiaca (LF/HF) Il PedsQL è stato raccolto al basale e alla fine dello studio. Sono state condotte interviste semi-strutturate con i partecipanti. Si è osservata una riduzione significativa dell'ansia sia pre/post seduta [F (3,63)=3.04 P=0.035] che tra inizio e fine dello studio [F(1,63)=39.16 P<0.001], della nausea e del vomito sia prima che dopo le singole sedute [F(3,63)=7.36P<0.001] [F(3,63)=2.92P=0.041], sia tra le diverse sedute [F(1,63)=17.19P<0.001] [F(3,63)=4.75P=0.005]. È stato osservato un aumento significativo dei punteggi LF/HF [F(1,63)=40.61 P<0.001] e PedsQL [F(1,9)=20.81 P=0.001]. Dalle interviste semi-strutturate sono emersi 3 macro-temi rilevanti. I risultati supportano la fattibilità dell'introduzione della MT con gli adolescenti sottoposti a chemioterapia per contrastare gli effetti di NVA, stress percepito e per aumentare il benessere psicofisico durante le terapie.

P238

NAZIONALITÀ DEI CASI ARRUOLATI DAI CENTRI ADERENTI ALL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA E ONCOLOGIA PEDIATRICA (AIEOP): DATI DEL REGISTRO MOD.1.01

R. Rondelli¹, R. Masetti¹, F. Locatelli², F. Fagioli³, A. Tondo⁴, C. Dufour⁵, A. Biffi⁶, M. Zecca⁷, M. Rabusin⁸, M. Massimino⁹, A. Biondi¹⁰, A. Ruggiero¹¹, T. Belotti¹, A. Prete¹

¹IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, SSD Oncoematologia Pediatrica, Bologna, ²IRCCS Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" Dipartimento Ematologia Oncologia e Medicina Trasfusionale, Roma, ³Presidio Infantile Regina Margherita SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Torino, ⁴Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer" DAI di Oncoematologia Pediatrica, Firenze, ⁵IRCCS "Istituto Giannina Gaslini" Dipartimento di Scienze Pediatriche ed Emato-Oncologiche, Genova, ⁶Azienda Ospedaliera di Padova Oncoematologia Pediatrica, Padova, ⁷Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo SC Oncoematologia Pediatrica, Pavia, ⁸IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofolo" Dipartimento Pediatrico SC Onco-Ematologia

Pediatrica SS Trapianto di Midollo, Trieste, ⁹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori SC Pediatrica Oncologica, Milano, ¹⁰Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori Clinica Pediatrica Universitaria, Monza, ¹¹Policlinico A. Gemelli UOC Oncologia Pediatrica, Roma, Italy

Obiettivi: Come per i bambini nati in Italia, l'assistenza ai bambini stranieri con tumore è assicurata dall'attuale rete dei centri dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), e dal 1989 tutti i dati sono registrati nella banca dati del Registro AIEOP Mod.1.01, in questo caso utilizzato per valutare l'impatto dell'immigrazione di bambini stranieri con tumore sull'attività dei centri AIEOP.

Metodi: Le informazioni relative ai bambini immigrati, come il reclutamento per anni, la patologia, l'età alla diagnosi, l'area di provenienza, la distribuzione sul territorio italiano e il centro di cura, sono state confrontate con i casi nati e residenti in Italia.

Risultati: Dei 29059 casi arruolati dai centri AIEOP nel periodo 1989-2017, di età compresa tra 0-19 anni, 3056 (10.5%) risultano immigrati, mentre 26003 (89.5%) risultano nati e residenti in Italia. Il rapporto maschi/femmine è più alto per gli immigrati rispetto ai casi nati in Italia (1,5 vs 1,3), viceversa l'età è più bassa (7,7 vs 8,3 anni) (p<0,0001). Circa il 40% dei casi di immigrati risulta affetto da un tumore solido contro il 48% dei casi nati in Italia (p<0,001). La sopravvivenza a 20 anni degli immigrati è significativamente più bassa rispetto ai casi nati in Italia (p<0,001), sia globalmente (63,9% vs 77,3%) che per i casi con leucemia o linfoma (65,0% vs 84,3%) o tumori solidi (62,0% vs 69,5%).

Conclusioni: Questa analisi ha dimostrato l'efficacia della banca dati AIEOP Mod.1.01 come strumento per misurare il fenomeno dell'immigrazione di bambini di origine straniera, affetti da tumore, che fanno riferimento alla rete dei centri AIEOP, e identificare i nuovi bisogni della popolazione pediatrica con tumore in Italia.

P239

OLTRE IL CANCRO: EDUCAZIONE E SENSIBILIZZAZIONE NELLE SCUOLE SUPERIORI. UN PROGETTO CREATO PER ADOLESCENTI DAGLI ADOLESCENTI DELLA CLINICA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI PADOVA

F. Vietina¹, M. Pierobon¹, G. Bisogno¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale, Università di Padova, Italy

La scuola ricopre un ruolo fondamentale per ogni paziente oncologico adolescente. La possibilità di proseguire gli studi al meglio permette al ragazzo di garantirsi non solo uno sviluppo cognitivo, ma anche un senso di continuità, normalità con la sua vita e il mantenimento delle relazioni sociali. Anche il rientro a scuola dopo il trattamento medico può presentare difficoltà sia dal punto di vista fisico (stanchezza, fati-

ca, problemi cognitivi come effetti dei farmaci) che psicologico (ansia, depressione, isolamento sociale, difficoltà a stare al passo con la classe e paura legata alle recidive). Queste difficoltà derivano, spesso, anche dalla scarsa conoscenza delle malattie oncologiche tra coetanei ed insegnanti. Nel progetto adolescenti “Stranger Teens” dell’Oncoematologia Pediatrica di Padova, i pazienti si sono definiti isolati e/o compatiti a scuola e hanno espresso il desiderio di parlare ai coetanei della loro malattia e del loro percorso, sia per farsi comprendere di più che per sensibilizzare ad una realtà poco conosciuta. Sono stati organizzati incontri (Stranger Teens nelle scuole) negli istituti superiori strutturati in 2 parti: un’introduzione medica e psico-sociale sulle malattie oncologiche in adolescenza, ed una seconda parte di testimonianza dei pazienti stessi. Il progetto, dal 2022, è consistito, nel primo anno, di 15 interventi nelle scuole superiori del Veneto, coinvolgendo 2000 studenti e 15 pazienti come testimoni. Nel 2023 si sono svolti 10 interventi, con 1500 studenti partecipanti e 13 pazienti. Nel secondo anno è stato somministrato agli studenti un questionario di gradimento. La media globale degli incontri e dell’interesse suscitato è stata di 9 (scala likert da 1 a 10), impatto emotivo e informazioni acquisite 8,64 e 8,85. L’importanza di adolescenti che parlano ad adolescenti è stata valutata 8,87. Il tema delle malattie oncologiche, che spesso non viene trattato nelle scuole, è stato definito tra i più interessanti svolti durante l’anno scolastico.

P240

PERCEZIONE E VALUTAZIONE DA PARTE DEL PERSONALE MEDICO/SANITARIO DEGLI INTERVENTI DI MUSICOTERAPIA EROGATI IN 14 CENTRI AIEOP: SURVEY NAZIONALE MULTICENTRICA DEL GRUPPO DI MUSICOTERAPIA - GDL INFEZIONI TERAPIA DI SUPPORTO

F. Giordano¹, T. Trevor-Briscoe², C. Rutigliano³, O. Aledda⁴, L. Borbonovi⁵, D. Campanelli⁶, L. Capolsini⁷, L. Catapano⁸, F. De Vincentis⁹, M. Di Pasquale¹⁰, D. Ferrari¹¹, A. Mastrolorenzo¹², P. Rossetti¹³, L. Scaringella¹⁴, B. Zanchi², N. Santoro¹⁵, P. Muggeo¹⁵, S. Cesaro¹³

¹DiMePre-J, Università degli Studi di Bari; UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico Bari, ²Fondazione Policlinico S. Orsola, Bologna; Conservatorio di Musica “Maderna - Lettimi” di Cesena e Rimini, ³UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico Bari; Apleti ets, ⁴SC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Pediatrico Microcitico “Antonio Cao” Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari; Fondazione Carlo Enrico Giulini, Cagliari, ⁵Oncoematologia Pediatrica, AOU Modena, ⁶Fondazione Ospedale Salesi, Ancona, ⁷Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia; Comitato per la Vita “Daniele Chianelli”, ⁸UOC

Ematologia-Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁹UOC Pediatrica e Oncoematologia Pediatrica, Ospedale SS Annunziata, Taranto, ¹⁰Oncoematologia Pediatrica Ospedale Centrale di Bolzano; Associazione Peter Pan, Roma, ¹¹Ospedale Pediatrico Gaslini, Genova; Associazione Echo Art, ¹²Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, ¹³UOC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, ¹⁴UOS Dipartimentale Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Pescara, ¹⁵UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico - AOUC Policlinico Bari, Italy

È stata condotta una survey con l’obiettivo di raccogliere informazioni su come personale medico/sanitario (PMS) percepisce gli interventi di musicoterapia (MT) erogata da un professionista qualificato nei 14 centri AIEOP precedentemente censiti in cui è attivo un progetto di MT. Tredici domande su scala likert (*per nulla, poco, abbastanza, molto, moltissimo*) a risposta chiusa ed 1 domanda facoltativa a risposta aperta sono state inviate ai partecipanti. Le domande riguardavano: centro di appartenenza (2-3); grado di conoscenza dell’attività di MT svolta nel centro (4); integrazione MT/equipe multidisciplinare (5); effetti della MT riferita al paziente su ambiente, aderenza alle terapie, interazioni sociali, umore (6); effetti della MT riferita al PMS rispetto a clima del reparto, parte clinica del proprio lavoro, relazione globale con il paziente, umore (7); utilizzo della MT durante procedure invasive e dolore (8-11); ore settimanali erogate (12); coinvolgimento in incontri di MT per PMS (13-14). Sono pervenute 177 risposte alla survey. Il 38.55% è abbastanza informato rispetto alla MT nel proprio centro, e ritiene sia sufficientemente integrata nell’equipe multidisciplinare (abbastanza 32.40%, molto 20.67%, moltissimo 11.73%). La percezione degli intervistati rispetto agli effetti della MT sia sui pazienti che su se stessi è estremamente positiva. I partecipanti hanno assistito a sedute di MT per gestire ansia e stress causate da procedure invasive (53%), e dal dolore da terapia o da malattia (74,30%). In entrambi i casi ritengono possibile ed utile l’utilizzo della MT (92.4%, 98.32%) in questi 2 setting. Il 65.92% ritiene le ore di MT erogate insufficienti, ed il 63.13 % vorrebbe essere coinvolto in incontri sia di formazione che di supporto. Questo lavoro rappresenta il secondo step nella condivisione ed implementazione della MT nei Centri AIEOP, al fine di raccogliere e condividere le esperienze dei vari centri ed operare scelte future basate su evidenze concrete.

P241

PIATTAFORMA INNOVATIVA PER LO SVILUPPO IN PARALLELO DI APPROCCI DI TERAPIA GENICA EX VIVO CON CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE TRASDOTTE DA VETTORI LENTIVIRALI PER MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE CON INTERESSAMENTO SCHELETRICO

M. Cossutta¹, S. Crippa², S. Scala², M. Berti², G. Alberti²,

P. Quaranta², G. Consiglieri¹, F. Tucci³, F. Sanvito⁴,
A. Tarditi², A. Aiuti⁵, M.E. Bernardo⁵

¹Immunoeematologia pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo|IRCCS San Raffaele, Milano; Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget), Milano; Università Tor Vergata, Roma, ²Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget), Milano, ³Immunoeematologia pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo|IRCCS San Raffaele, Milano; Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget), Milano, ⁴Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget), Milano; Oncologia Sperimentale|Anatomia Patologica IRCCS San Raffaele, Milano, ⁵Immunoeematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo|IRCCS San Raffaele, Milano; Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget), Milano; Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) sono malattie genetiche caratterizzate dalla carenza di enzimi lisosomiali che determina l'accumulo intracellulare di materiale di scarto con conseguente danno d'organo multi-sistemico. Le terapie attualmente disponibili, terapia enzimatica sostitutiva e trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, non sono efficaci nel migliorare le manifestazioni scheletriche, che impattano negativamente sulla qualità della vita dei pazienti. Una nuova possibilità terapeutica è rappresentata dalla terapia genica *ex vivo* (TG); i risultati degli studi pre-clinici e clinici nell'ambito di queste malattie hanno dimostrato la sicurezza ed efficacia della TG, anche nella correzione scheletrica. Basandoci su questi dati e sulle caratteristiche patogenetiche comuni delle LSD, abbiamo sviluppato un modello piattaforma per lo sviluppo contemporaneo di TG per diverse malattie, i.e. Mucopolisaccaridosi IVA e IVB e l'Alfa Mannosidosi, ottimizzando le attività di sviluppo preclinico e clinico. Abbiamo generato i vettori lentivirali di terza generazione (LV) codificanti per ciascun enzima (LV-GALNS, -GLB1 e -MAN2B1) e abbiamo effettuato i primi studi *in vitro* e *in vivo*. I risultati *in vitro* hanno confermato che le cellule staminali ematopoietiche trasdotte con i differenti LV sono in grado di produrre e di rilasciare nel surnatante una quantità di enzima superiore alle cellule non trasdotte. Inoltre, abbiamo dimostrato che i fibroblasti e gli osteoclasti dei pazienti, se esposti al surnatante condizionato, sono in grado di esprimere l'enzima a livelli analoghi a quelli di donatori sani, evidenziando l'efficacia *in vitro* della cross-correzione. Abbiamo, infine, effettuato uno studio di biodistribuzione delle cellule trasdotte in modelli murini umanizzati che ha dimostrato buon attecchimento con percentuali analoghe alle cellule non trasdotte e il ripristino *in vivo* di livelli sovra-fisiologici di attività enzimatica, in assenza di tossicità. Questi risultati preliminari confermano la possibile efficacia della TG anche in queste malattie e supportano così il modello innovativo di sviluppo simultaneo della piattaforma.

P242

PILLOLE DI IRONIA

M. Stoppa¹, E. Pagani Bagliacca¹, S. Russo²,
G. Rampoldi², A. Biondi¹, M. Spinelli¹

¹UO Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, Italy

Introduzione: “Pillole d'ironia” è un progetto ideato dai ragazzi in cura per patologie oncoematologiche e dallo staff psico-educativo del “Progetto Adolescenti” del Centro Maria Letizia Verga. E' stata creata una linea di prodotti farmaceutici appositamente formulati e dedicati al personale sanitario. Medicinali straordinari capaci di raccontare in modo spiritoso l'esperienza della malattia e delle terapie, suggerimenti e indicazioni ironiche e propositive sui temi ritenuti significativi dai giovani pazienti. Sono i ragazzi a “sommministrare” le terapie allo staff curante!

Metodi: Il progetto si è svolto da giugno 2023 a giugno 2024 ed ha coinvolto circa 15 adolescenti in incontri settimanali da remoto coordinati dall'educatrice e dalla psicologa. Le fasi di lavoro: espressione e raccolta di idee, vissuti ed episodi realmente accaduti durante il percorso di cura; elaborazione in gruppo dell'esperienza individuale e riconoscimento di “grandi temi” sensibili, comuni e condivisi. I temi sono stati suddivisi in “categorie”, a cui è corrisposta la creazione di un farmaco. Per ogni farmaco è stato ideato un nome e, con il supporto grafico di una agenzia di comunicazione, una confezione simile a quelle dei reali farmaci con immagini ironiche (finti blister) e relativi bugiardini con spiegazione del farmaco. Questionari online hanno indagato la conoscenza, partecipazione e soddisfazione per il progetto, la percezione della sua utilità, e la rilevanza dei singoli farmaci per i ragazzi e per il personale.

Risultati: Sei categorie emerse dai vissuti dei partecipanti: Tempo; Fiducia e aspettative; Intimità e solitudine; Gentilezza; Comunicazione e linguaggio; Guarigione e ritorno alla normalità. Sei i farmaci creati: Temporal; Xpecta; Discretella; Gentylin; Conversan; NormalVit. I dati del questionario online sono in fase di raccolta.

Conclusioni: Il progetto ha permesso ai ragazzi di elaborare il proprio vissuto, incentivarne la condivisione in gruppo e supportare la dimensione comunicativo-relazionale con il personale.

P243

REQUISITI MINIMI PER STUDI DI FASE I IN ITALIA: ANCORA ATTUALI O È NECESSARIA UNA REVISIONE DELLA NORMA?

C. Cagnazzo¹, S. Stabile², I. Federici³, V. Franchina⁴,
A. Ferrari⁵, F. Mannozzi⁶, M. Betti⁷, S. Testoni⁸

¹AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ²Niguarda Cancer Center, Torino, ³Ospedali Riuniti di Ancona, ⁴Ospedale Papardo, Messina, ⁵Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁶Istituto

Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori", IRCCS IRST S.r.l., Meldola, ⁷AOU Alessandria, Alessandria, ⁸Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori", IRCCS IRST S.r.l., Meldola, Italy

Razionale: La Determina AIFA 809/2015 ha stabilito i requisiti minimi che devono rispettare unità cliniche e laboratori che conducono studi di Fase I. Dopo quasi 10 anni, gli stakeholders si stanno chiedendo se è giunto il momento di aggiornare la norma.

Metodi: Ad Aprile 2024 il Gruppo Italiano Data Manager ha diffuso un questionario online tra i professionisti della ricerca clinica. La survey mirava a valutare le caratteristiche delle strutture certificate e l'opinione dei professionisti riguardo gli aspetti critici e i cambiamenti alla norma eventualmente necessari.

Risultati: 48 professionisti hanno risposto al questionario, soprattutto study coordinator (50%, n=24) e infermieri di ricerca (25%, n=12). La maggioranza (79.2%, n=38) lavora in strutture che hanno autocertificato sia unità cliniche che laboratori. In tutti i casi la certificazione ha riguardato i laboratori analisi, nel 47.4% (n=18) la microbiologia e nel 34.2% il laboratorio di anatomia patologica (n=13). Tali facilities conducono prevalentemente studi solo su pazienti. (68.7%, n=33), profit e non (72.9%, n=35), con un focus in oncologia (52%, n=25). L'autocertificazione ha richiesto in media 12 mesi, soprattutto a causa della formazione del personale (impatto medio 7.1 su scala 1=minimo 10=massimo) e della necessità di reclutare nuovi professionisti (6.1). La maggior parte dei rispondenti crede che la norma debba essere aggiornata (punteggio medio 7.9); i temi più urgenti sono: Clinical Trial Quality Team (6.7), procedure operative standard (6.2), requisiti dei professionisti in accordo al Decreto 30/11/11 (6.2)

Rispetto alla possibile applicazione della determina anche a studi non di Fase I, il punteggio medio è stato pari a 6.1 (scala 1-10).

Conclusioni: Gli sforzi delle strutture già autocertificate sembrano essersi concentrate soprattutto sulla ricerca di nuovi professionisti e sulla loro formazione; gli stessi aspetti su cui è più urgente apportare degli aggiornamenti normativi, specialmente in un'ottica di estensione dei requisiti a tutte le fasi.

P244

RIATTIVAZIONI DA ADENOVIRUS DOPO TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE IN PAZIENTI PEDIATRICI.

G. Ferrando¹, F. Bagnasco², F. Pierri³, S. Giardino³, G. Dell'Orso³, S. Pestarino³, E. Di Marco⁴, M. Santaniello¹, E. Castagnola¹, M. Faraci³

¹UOC Pediatria-Malattie Infettive, Dipartimento di Pediatria, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ²Epidemiologia e Biostatistica, Direzione scientifica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ³UOSD Trapianto di cellule staminali emopoietiche, Dipartimento di emato-oncologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova,

⁴Laboratorio centrale di analisi, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Le riattivazioni da adenovirus (ADV) dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche rappresentano una causa rilevante di morbidità e mortalità.

Metodi: Tutti i trapianti allogenici, eseguiti presso l'Istituto Giannina Gaslini negli anni 2012-2022, sono stati inclusi. La viremia è stata monitorata tramite reazione a catena della polimerasi due volte alla settimana. **Risultati:** 214 trapianti allogenici sono stati effettuati in 189 pazienti. Le riattivazioni da ADV sono state diagnosticate nel 14.5% (31/214) dei trapianti, dopo una mediana di 54 giorni (1-243). Lo sviluppo di GVHD acuta e il relativo trattamento con steroidi o altra terapia immunosoppressiva sono emersi come fattori di rischio per lo sviluppo di riattivazione. Abbiamo documentato 14/31 (45.2%) casi di malattia con un interessamento prevalente di rene o intestino. Il cidofovir è stato somministrato quando la viremia ha raggiunto la soglia delle 1000 copie/ml nel sangue (14 casi). In 7 pazienti, considerando la parziale risposta alla terapia o la progressione di malattia, sono stati utilizzati i linfociti anti-virali: 4 pazienti, trattati con linfociti entro 25 giorni dalla riattivazione, hanno ottenuto una risposta completa, mentre 3 sono deceduti. La sopravvivenza cumulativa a distanza di 5 anni dal trapianto è stata del 43.4%, 95%CI (25.3-60.2) per i pazienti che hanno sviluppato riattivazione da ADV vs 78.1%, 95%CI (69.9-84.3) in assenza di riattivazione da ADV. La mortalità complessiva per i pazienti con riattivazione da ADV è stata del 51.6% (16/31). Oltre alle morti direttamente correlate al virus (n=4) ed un caso di recidiva di leucemia, tutte le altre cause di decesso sono riconducibili a mortalità trapianto correlata.

Conclusioni: Le riattivazioni da ADV hanno complicato circa 1/6 dei trapianti e hanno impattato sulla sopravvivenza. Questo dato è correlato ad una condizione di severa immunosoppressione che può persistere a lungo. La precoce infusione di linfociti è emersa come una promettente terapia.

P245

RISULTATI DEL CENSIMENTO DEI COORDINATORI DI RICERCA CLINICA (CRC) IN ATTIVITÀ PRESSO I CENTRI AIEOP NEL 2024

S. Sorbara¹, G. Stabile², L. Amoroso³, C. Cagnazzo⁴, N. Bertorello⁴, E. Carraro¹, M.G. Cefalo⁵, I. Fontanili⁶, E. Opocher⁷, S. Giaquinta⁸, C. Rizzari⁹, A. Ruggiero¹⁰, C. Rosa¹¹, M. Casanova¹²

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino Università di Padova, ²Clinical Trial Office AIEOP C/o IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, ³UOC Oncologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Unità di Ricerca e Sviluppo Clinico SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino, ⁵Centro Trial Oncoematologico Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e

Genica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁶Area Tecnica, Tecnico-Scientifica e di Elaborazione Dati, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma, ⁷UOC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale Università Padova, ⁸SSD Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ⁹Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ¹⁰Unità di Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma, ¹¹Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, ¹²Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Razionale: Il censimento nasce dall'esigenza del neonato GdL Coordinamento Ricerca Clinica di creare una lista di contatti aggiornata di coordinatori di ricerca clinica (CRC) per promuovere nuove attività e creare una rete di professionisti con cui portare avanti la propria missione. **Metodi:** Il questionario è il risultato di un lavoro congiunto con il GdL Nuovi Farmaci ed è stato inviato ai responsabili dei centri AIEOP nel periodo aprile-maggio 2024. I risultati sono stati poi confrontati con quelli di una precedente survey relativa al periodo 2018-19.

Risultati: Sono state acquisite le risposte di 29 centri su 49 (59%): 3 dichiarano di non avere CRC, in 1 è stata avviata la selezione, gli altri ne contano in totale 50. Le regioni con la presenza maggiore di CRC sono: Lazio (13), Veneto (7), Piemonte (6), Emilia-Romagna e Lombardia (4). L'età mediana è 39 anni (range 26-66). Il 28% (n=14) ha conseguito un master professionalizzante e il 36% (n=18) è certificato anche come Quality Assurance GCP; solo il 26% (n=13) lavora con contratto a tempo indeterminato, mentre l'12% (n=6) a tempo determinato e il 54% (n=27) ha contratti instabili. Il 32% (n=16) dichiara di essere assunto con contratto per altra mansione. Il 52% (n=26) è iscritto ad un ordine professionale (biologi il 50%) e il 26% (n=13) al Gruppo Italiano Data Manager. Il 27% (n=13) dei centri afferenti è certificato per la conduzione degli studi di fase I. Solo 18 CRC hanno mantenuto il proprio posto di lavoro dal 2018/19 ad oggi.

Conclusioni: Da un'analisi preliminare non emergono dati di miglioramento rispetto a quelli raccolti nella precedente survey (2018-19); persiste la problematica relativa all'adeguato riconoscimento professionale a fronte della richiesta di specifiche competenze specialistiche; anche l'elevato *turnover* che coinvolge questa preziosa figura professionale rappresenta una grossa criticità.

P246

RITARDO NELLA DIAGNOSI DI TUMORE NEI PAZIENTI PEDIATRICI E INFLUENZA SULLA PROGNOSI. ESPERIENZA DEL CENTRO AIEOP DI BOLOGNA.

G. Bossu¹, N. Abram¹, T. Belotti¹, R. Masetti¹, A. Di Battista¹, F. Baccelli¹, F. Gottardi¹, E. Muratore¹,

D. Leardini¹, M. Fois¹, A. Grasso¹, F. Venturelli¹, F. Micolini¹, E.L. Legnani¹, M.E. Cantarini¹, F. Melchionda¹, E. Facchini¹, R. Rondelli¹, A. Pession¹, A. Prete¹

¹SSD Oncoematologia Pediatrica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

Obiettivi: Il tempo che trascorre tra la comparsa di una sintomatologia evocativa di una neoplasia pediatrica e la sua diagnosi è ritenuto un elemento importante per il successo delle terapie. Diversi studi hanno dimostrato come possa essere importante sia il ritardo nel rivolgersi al medico specialista, sia il ritardo nella diagnosi e nell'eventuale inizio della terapia. Il Mod.1.01 AIEOP non consente di calcolare queste diverse forme di ritardo, ma solo il tempo che trascorre tra l'arrivo del paziente al centro e la diagnosi.

Metodi: Al fine di verificare il ruolo del ritardo diagnostico in termini di prognosi, abbiamo analizzato i casi diagnosticati e/o trattati presso il Centro AIEOP di Bologna diagnosticati dal 1989 al 2018 e registrati con Mod.1.01 nella relativa banca dati.

Risultati: Dal 1989 al 2018, su 44730 pazienti AIEOP di età inferiore ai 20 anni alla diagnosi inseriti in banca dati, 1734 (3,9%) sono stati arruolati dal Centro di Bologna, 1528/1734 (88,1%) sono risultati residenti in Italia e 877/1734 (50,6%) valutabili per questa analisi. La maggior parte dei casi erano leucemie acute linfoblastiche (343: 39,1%), seguiti da neuroblastoma (126: 14,4%), linfomi non-Hodgkin (98: 11,2%), linfomi di Hodgkin (66: 7,5%), leucemie acute non-linfoblastiche (64: 7,3%), tumori di Wilms (56: 6,4%) e altri tipi (124: 14,1%).

Conclusioni: Per valutare l'impatto di un ritardo della diagnosi sulla prognosi, abbiamo considerato la media dei giorni di latenza tra l'arrivo al centro e la diagnosi, risultata pari a 4. La sopravvivenza complessiva per i pazienti con <4 giorni di ritardo è risultata significativamente migliore rispetto ai pazienti con >4 giorni di ritardo (p=0,0236), risultando inoltre un fattore prognostico come l'età, il tipo di diagnosi e il periodo di diagnosi in analisi multivariata.

P247

RUXOLITINIB NEL TRATTAMENTO DELLA GRAFT VERSUS HOST DISEASE ACUTA E CRONICA STEROIDO-REFRATTARIA E STEROIDO-DIPENDENTE IN PAZIENTI PEDIATRICI: ESPERIENZA DEL CENTRO DI PADOVA

M. Tumino¹, C. Mainardi¹, M. Pillon¹, M. Gabelli¹, A. Marzollo¹, L. Rossini¹, G. Reggiani¹, A. Paladin¹, A. Biffi¹

¹Azienda Ospedale Università Padova, UOC Oncoematologia Pediatrica, Padova, Italy

Le GvHD acuta e cronica sono cause di morbidità post-alloTCSE, significative specialmente in pazienti dipendenti o refrattari allo steroide (S-D, S-R). Ruxolitinib, inibitore selettivo di JAK1/2, si è dimostrato efficace nel trattamento della GvHD in pazienti di età >12 anni.

Abbiamo analizzato retrospettivamente una coorte di pazienti pediatriche trattate con Ruxolitinib (*off-label* se età < 12 anni) presso l'oncoematologia pediatrica di Padova per aGvHD grado II-IV o cGvHD moderata-severa S-R o S-D, alla dose di 5-10 mg per due/die, associato a prednisone e inibitore della calcineurina. Il trattamento è stato proseguito fino a risoluzione della GvHD/fallimento/tossicità. *End-point* primario: risposta globale a 28 giorni / 24 settimane per aGvHD / cGvHD (ORR: risposta completa, RC + risposta parziale, RP); *end-point* secondario: durata della risposta a 3 / 12 mesi per aGvHD / cGvHD. Ruxolitinib è stato impiegato in 13 pazienti: 5 (38,4%) aGvHD II-IV grado (4: S-R, 1: S-D), 8 (61,5%) cGvHD moderata-severa (5: S-R, 3: S-D). Due pazienti sono stati esclusi dall'analisi di efficacia per tossicità determinante la sospensione precoce del trattamento. L'ORR sugli 11 pazienti valutabili è stata del 91% (81,8% RC, 9,2% RP). Tutti i pazienti trattati per aGvHD hanno raggiunto RC al g+28, mantenendola a 3 mesi. Dei 7 pazienti trattati per cGvHD, 6 hanno raggiunto l'*end-point* primario alla settimana 24 (ORR 85,7%: RC 50%), e il secondario a 12 mesi. La migliore risposta è stata osservata dal VI mese, con raggiungimento della RC in ulteriori 2 pazienti. In tutti i casi con risposta è stato possibile ridurre e sospendere lo steroide. Gli eventi avversi osservati hanno incluso piastrinopenia (54%), neutropenia (7%), epatotossicità (7%), TA-TAM (23%). Ruxolitinib è efficace nella GvHD acuta e cronica S-R e S-D in pazienti pediatriche, con risposta duratura. La piastrinopenia rappresenta l'effetto collaterale più frequente. Una possibile associazione con TA-TMA andrà valutata con studi ulteriori.

P248

STUDIO CLINICO DI FASE I/II DI TERAPIA GENICA EX VIVO CON CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NELLA SINDROME DI HURLER (OTL-203): ANALISI A 4 ANNI DI FOLLOW-UP

F. Tucci¹, G. Consiglieri¹, M.L. Uria Oficialdegui², F. Fumagalli¹, M. De Pellegrin¹, M. Cossutta¹, C. Filisetti¹, C. Camesasca¹, R. Parini¹, M. Mireia Del Toro², C. Diaz De Hereida², A. Aiuti¹, M. Ester¹

¹San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy, Milano, Italy; ²Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcellona, Spain

Uno studio clinico di fase I/II (NCT03488394), OTL-203, su 8 pazienti affetti da sindrome di Hurler, trattati con terapia genica *ex vivo* (TG) ha mostrato correzione metabolica ed iniziale risposta clinica (Gentner et al. *N Engl J Med* 2021; Consiglieri et al. *Sci Transl Med* 2024). Riportiamo l'outcome biologico e clinico a 4 anni di follow-up dopo TG. Al baseline e successivi time-points fino a 4 anni sono stati misurati: attività IDUA su sangue e liquor cerebro-spinale (LCS); livelli di glicosaminoglicani (GAG) su urine e LCS; outcome scheletrico e neurologico; opacità corneale (OC); tunnel carpale (TC). Per specifici parametri è stato effettuato confronto

con dati retrospettivi di pazienti sottoposti a TCSE. Tutti i pazienti hanno mostrato livelli sovrastatistici di IDUA nel sangue e conseguente normalizzazione dei GAG urinari fino all'ultimo follow-up. Tutti hanno mostrato normale crescita, guadagno staturale medio superiore e risoluzione più precoce della rigidità articolare rispetto ai pazienti TCSE. Specifici parametri radiologici hanno evidenziato miglioramento della displasia d'anca e uno specifico score di RM ha mostrato stabilizzazione delle alterazioni neurologiche e scheletriche tipiche in tutti i pazienti fino all'ultimo follow-up. Su LCS si sono riscontrati livelli di IDUA persistentemente misurabili e riduzione dei livelli di GAG. Nei pazienti OTL-203, l'OC si è risolta in 3/8 ed è risultata di grado lieve in 5/8 all'ultimo follow-up. Dei pazienti TCSE, nessuno ha risolto l'OC che è risultata moderata a 5 anni da TCSE. Nessun paziente ha sviluppato TC dopo trattamento con OTL-203, mentre 7/9 pazienti TCSE hanno sviluppato TC necessitante chirurgia post-TCSE (mediana 3,7 anni). Questa analisi suggerisce un effetto benefico precoce di OTL-203 sulle manifestazioni tipiche della malattia fino a 4 anni post-trattamento, e detossificazione su urine e LCS. Un trial clinico randomizzato di fase III (NCT06149403) è in corso per valutare sicurezza e efficacia di OTL-203 rispetto al TCSE.

P249

STUDIO DEI MARCATORI BIOLOGICI, NEUROFISIOLOGICI E CINEMATICI NELLA NEUROPATIA PERIFERICA POST-TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE IN ETÀ PEDIATRICA: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO E PROSPETTICO

A. Fetta¹, F. Gottardi², M.S. Mastropasqua³, F. Sperandio¹, A. Utili¹, A. Di Battista², E. Capoferri¹, M. Casanova¹, M. Isolani¹, V. Di Pisa¹, D.M. Cordelli¹, R. Masetti²

¹Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, ²Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ³Università di Bologna, Italy

Introduzione: Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) comporta frequenti complicanze neurologiche che aumentano morbilità e mortalità. I sintomi neuropatici sono comuni nei riceventi HSCT, ma sono meno noti della neuropatia indotta da chemioterapia. Questo studio indaga la neuropatia post-HSCT per (1) definirne caratteristiche e incidenza, e (2) individuare possibili marcatori per la diagnosi e il monitoraggio.

Metodi: È stata condotta un'analisi preliminare retrospettiva di pazienti con sintomi neuropatici insorti post-HSCT negli ultimi 3 anni. Basandosi su questi dati, è stato avviato uno studio multidisciplinare longitudinale prospettico. Per quest'ultimo, sono arruolati soggetti 0-18 anni con HSCT allogenico programmato nei due mesi successivi, escludendo pazienti con neoplasie del sistema nervoso, HSCT autologo o senza consenso informato.

Sono previste una fase pre-HSCT (T0) e una post-HSCT con ripetizione delle valutazioni a 30-60 giorni post-HSCT (T1). Ad ogni valutazione sono raccolti dati clinici, neurofisiologici, studio del cammino con sensori IMU e marcatori esosomiali.

Risultati: Nella fase retrospettiva sono stati arruolati 10 pazienti (7M, 10-22 anni). Di questi, 9 avevano neuropatia confermata, associata in 7 a GVHD acuta. Clinicamente, 7 presentavano deficit della deambulazione e dolore neuropatico. All'elettroencefalografia, è stata rilevata una prevalenza di alterazione della velocità di conduzione motoria agli arti inferiori. Nei pazienti con GVHD è stata osservata una down-regolazione di marcatori esosomiali coinvolti nella differenziazione delle cellule B con azione neurotrofica. Nella fase prospettica sono stati arruolati 5 pazienti (4M, 3-17 anni). I dati preliminari mostrano un peggioramento tra T0 e T1 delle velocità di conduzione motoria in 3 pazienti e una peggiorata evocabilità dei riflessi osteo-tendinei.

Conclusioni: La neuropatia periferica post-HSCT potrebbe essere una complicanza più frequente di quanto riportato. L'analisi dei dati cinematici e lo studio esosomiale, insieme all'ampliamento del campione, potrebbero permettere di identificare fattori prognostici e biomarcatori, ampliando la conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici e la correlazione con la GVHD.

P250

SVILUPPO E IMPLEMENTAZIONE DI UNO STRUMENTO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE I IN PEDIATRIA

G. Rocca¹, F. Resente¹, N. Bertorello¹, M. Basiricò¹, C. Cagnazzo¹, E. De Luna¹, V. Facciolo¹, L. Penolazzi¹, F. Fagioli¹

¹AOU Città della Salute e della Scienza di Torino OIRM, Torino, Italy

Razionale: La valutazione del rischio, fondamentale per la sicurezza dei pazienti pediatrici, deve essere effettuata per ogni sperimentazione clinica di Fase I (Determina AIFA n. 809/2015). Attualmente non esiste uno strumento standardizzato a livello nazionale. Ogni singolo centro ha quindi la responsabilità di scegliere il metodo più adatto.

Materiali e Metodi: Al fine di individuare uno strumento efficace per la valutazione del rischio, nel giugno 2021 è stato formato un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da medico farmacologo, farmacista, direttore medico UO Fase I, infermiere di ricerca. La ricerca bibliografica ha portato all'identificazione dello strumento RACT (Risk Assessment Categorization Tool). Attraverso riunioni del team (giugno 2021 - febbraio 2022), il RACT è stato tradotto in italiano, semplificato e adattato alle esigenze del Centro. È stato poi testato (marzo 2022 - marzo 2023) su 6 Studi Clinici pediatrici, di cui uno portato avanti in qualità di promotori.

Risultati: A seguito dei test pilota, sono stati creati due strumenti: uno per la valutazione in qualità di centro par-

tecipante (RACT_CDSS_ITA_V1) e uno in qualità di promotori (RACT_CDSS_ITA_V2 promotore). Gli strumenti sono suddivisi in macrocategorie (10 e 11 rispettivamente) a loro volta articolate in sottocategorie per le quali si valutano, attribuendo un valore al rischio (high, medium, low), la probabilità, l'impatto e la capacità di rilevare l'errore. Si assegna, in base all'importanza della valutazione di ogni sottocategoria, un punteggio totale per macrocategoria. Il rischio finale è calcolato automaticamente considerando solo i punteggi delle macrocategorie. Inoltre per ogni sottocategoria è possibile indicare le azioni di mitigazione dei singoli rischi.

Conclusioni: La validità dello strumento, testata e supportata dal gruppo di lavoro ha portato all'utilizzo generalizzato dei due modelli presso la SC Oncoematologia Pediatrica - OIRM a partire dal 27 marzo 2023. In futuro l'uso dello strumento potrebbe essere esteso ad altri centri AIEOP per validazione esterna.

P251

TRADUZIONE E ADATTAMENTO CULTURALE DELLA VERSIONE ITALIANA DELLA PEDIATRIC PALLIATIVE SCREENING SCALE

L. De Zen¹, F. Peri¹, I. Catalano², M. Gabrielli³, B. Rizzi⁴, E. Pessa Valente⁵, G. Zamagni⁶, A. Recchia⁴, G. Visconti², F. Pellegatta²

¹Pain and Pediatric Palliative Care Service, Institute for Maternal and Child Health IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste, ²Casa Sollievo Bimbi, Pediatric Hospice, VIDAS, Milan, ³University of Trieste, ⁴Fondazione VIDAS, Milan, ⁵WHO Collaborating Centre for Maternal and Child Health, Institute for Maternal and Child Health "IRCCS Burlo Garofolo", Trieste, ⁶Epidemiology and Public Health Research Unit, Institute for Maternal and Child Health, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste, Italy

Introduzione: Le cure palliative pediatriche (CPP) sono profondamente cambiate negli ultimi anni, non più cure della sola terminalità ma assistenza precoce all'inguaribilità. Numerosi studi evidenziano come l'integrazione tra CPP e oncologia pediatrica abbia un significativo e positivo impatto sulla qualità di vita del bambino/adolescente e della sua famiglia. Al momento sono pochi gli strumenti disponibili per una precoce identificazione dei bambini eleggibili alle CPP. Tra questi, la Paediatric Palliative Screening Scale (PaPaS) è uno strumento di screening sviluppato in particolare per pazienti affetti da patologia oncologica, finora disponibile in lingua tedesca, inglese e portoghese. Obiettivo del lavoro è stato quello di tradurre e fornire un adattamento culturale italiano della scala.

Materiali e Metodi: Il lavoro è uno studio osservazionale descrittivo trasversale, svolto in due fasi consecutive: • Traduzione e Retro-Traduzione da parte di professionisti bi-lingue (tedesco e italiano); • Adattamento culturale tramite un processo Delphi. Ventitré esperti nazionali (medici e infermieri) di cure palliative pediatriche, emato-oncologia, oncologia, genetica, neuropsichiatria, rianimazione, cure primarie (PLS/MMG), psicologia e scienze sociali sono stati invitati ad esprimere un giudi-

zio sul contenuto e sulla struttura della scala tradotta, a valutare l'appropriatezza e la chiarezza di ogni domanda. Il consenso è stato definito come il raggiungimento di almeno il 70% di concordanza tra gli esperti.

Risultati: I professionisti bilingue hanno tradotto la versione originale della scala e prodotto una versione italiana che è stata inviata al gruppo Delphi, in due turni di consultazione. Dopo il secondo turno, è stata riscontrata una concordanza superiore all'83% per tutti gli elementi tradotti, potendo così definire la versione italiana della scala.

Conclusioni: La PaPas è uno strumento affidabile per favorire la precoce identificazione dei bambini eleggibili alle CPP. Grazie alla traduzione e all'adattamento culturale, potrà essere ora utilizzata nel contesto italiano, andando a colmare l'attuale carenza.

P252

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE NELLA LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA PRIMARIA: REPORT SU 27 PAZIENTI

S. Rossi¹, G. Baresi¹, M. Maffei¹, G. Albrici¹, V. Pintabona¹, F. Bolda², M. Comini², A. Beghin², E. Soncini¹, A. Lanfranchi², F. Porta¹

¹Oncoematologia pediatrica e CTMO pediatrico, ASST Spedali Civili, Brescia, ²Laboratorio Cellule Staminali, UO Laboratorio Analisi Chimico Cliniche Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

Introduzione: La linfoistiocitosi emofagocitica primaria (HLH) rappresenta una condizione geneticamente determinata caratterizzata da compromissione della funzione citotossica e iperinflammazione. Il trapianto di cellule emopoietiche (TCSE) è l'unica opzione curativa definitiva.

Metodi: Sono stati raccolti retrospettivamente dati su 27 pazienti affetti da HLH primaria sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche tra il 1992 e il 2023.

Resultati: L'indicazione al trapianto di cellule staminali emopoietiche è stata l'HLH familiare in 16/27, la sindrome di Chédiak-Higashi in 7/27 e la malattia linfoproliferativa legata all'X in 4/27. 15/27 pazienti erano stati trattati per HLH prima del TCSE mentre 12 hanno ricevuto un trapianto preventivo. L'età media al trapianto è stata di 3,3 anni. 3 pazienti hanno ricevuto il trapianto da un fratello donatore compatibile, 17 da un donatore volontario non familiare compatibile e 7 da un donatore aploidentico. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto un regime di condizionamento mieloablativo (25/27), di cui i più utilizzati sono stati Busulfano+Ciclofosfamide, Busulfano+Fludarabina e

Treosulfano+Fludarabina+Thiotepa. 24/27 pazienti hanno ricevuto sieroterapia (7 Alemtuzumab, 17 ATG). Dopo un follow-up mediano di 63 mesi, la sopravvivenza globale dell'intera coorte è stata del 70,4% (19/27) con la maggior parte dei decessi avvenuti entro 1 anno dopo il

TCSE (7/8). Il fattore più importante associato alla ridotta sopravvivenza era l'età all'HCT (2,3 vs 5,0 $p=0,016$). Il precedente trattamento per l'HLH non ha avuto alcun impatto sulla sopravvivenza. Solo 4 pazienti hanno sviluppato aGVHD di grado II-IV. Solo un paziente ha avuto un fallimento del trapianto e ha avuto bisogno di un secondo HCT. 3 pazienti hanno sviluppato anemia emolitica autoimmune post-HCT. Per i pazienti con dati disponibili, 10/16 hanno sviluppato un chimerismo T misto stabile mentre 6/16 hanno mantenuto un chimerismo completo del donatore.

Conclusioni: La standardizzazione, la diagnosi ed il trattamento precoci sono fondamentali per migliorare i risultati del TCSE nell'HLH.

P253

TRATTAMENTO DI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA MALATTIA AUTOIMMUNE SISTEMICA, REFRATTARIA ALLE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE CONVENZIONALI, CON CELLULE CAR-T AUTOLOGHE DIRETTE VERSO L'ANTIGENE CD19

F. Del Bufalo¹, C. Rosignoli¹, D. Pagliara¹, P. Merli¹, E. Boccieri¹, F. Quagliarella¹, M. Sinibaldi¹, S. Di Cecca¹, V. Bertaina¹, G. Li Pira¹, G. Leone², M. Gunetti³, B. De Angelis¹, C. Quintarelli¹, C. Bracaglia⁴, R. Nicolai⁴, F. De Benedetti⁴, F. Locatelli⁵, M. Becilli¹

¹Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Servizio Trasfusionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Officina Farmaceutica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Unità di Reumatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁵Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

Il lupus eritematoso sistemico (LES) e la dermatomiosite giovanile (DMG) sono malattie autoimmuni potenzialmente fatali indotte da un processo infiammatorio multi-organo mediato da linfociti B autoreattivi. La deplezione dei B-linfociti costituisce una terapia eziologica promettente, ma gli approcci anticorpo-mediati (es. Rituximab) sono spesso incapaci d'indurre una remissione libera da farmaci immunosoppressori e/o duratura. Presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), abbiamo testato l'utilizzo di cellule CAR-T anti-CD19 (CD19.CAR-T) per il trattamento di 3 pazienti adolescenti (2 LES/1 DMG) con malattia severa refrattaria/dipendente alle terapie immunosoppressive (IST) convenzionali (>3 linee precedenti). Le cellule CD19.CAR-T sono state prodotte presso OPBG partendo da una leucoaferesi autologa a fresco, utilizzando un vettore lentivirale fornito da Miltenyi Biotec. L'infusione è stata preceduta da terapia linfodepletante con fludarabina (30 mg/mq/die, G-5,-4,-3) e ciclofosfamide (500 mg/mq/die, G-4,-3). Le cellule CD19.CAR-T si sono

espanse significativamente in tutti i pazienti, raggiungendo lo zenit su sangue periferico il G+12/7/28 (52.41/32.7/12.86 CAR⁺/μl), e l'aplasia delle cellule B dal G+7/5/5, confermata su sangue midollare dal G+14. Le uniche tossicità riscontrate sono state: sindrome da rilascio citochinico G1 (3/3) [Hayden, Ann Oncol 2022]; neutropenia G4, anemia G2 [CTCAE v5.0]. La ricostituzione B si è osservata a partire da 4, 2 e 6 mesi dall'infusione. Le pazienti con LES (SLE-DAI-2k score pre-CAR-T: 22 e 38) hanno raggiunto una remissione libera da farmaci (DFR) rispettivamente a 6 e 5 mesi, che persiste a 12 e 6 mesi di follow-up. Il paziente con DMG ha presentato un notevole e progressivo miglioramento clinico, libero da IST, persistente a 11 mesi di follow-up (PGA-VAS da 10/10 a 1/10, CMAS da 36/52 a 50/52, CAT-BM da 9/17 a 2/17). Le cellule CD19.CAR-T rappresentano una promettente alternativa terapeutica per malattie autoimmuni sistemiche mediate da linfociti B autoreattivi, caratterizzata dalla potenziale capacità d'indurre una remissione definitiva senza IST in pazienti altamente refrattari.

P254

USO DI CEFIDEROCOL IN PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PEDIATRICI IN CHEMIOTERAPIA O TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI. ESPERIENZA DEL GDL AIEOP INFEZIONI E TERAPIA DI SUPPORTO

P. Muggeo¹, F. Galaverna², K. Perruccio³, P. Coccia⁴, L. Chiusaroli⁵, F. Baccelli⁶, F. De Leonardis¹, N. Santoro¹, S. Cesaro⁷

¹UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico AOUC Policlinico, Bari, ²Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ematologia, Terapia genica e cellulare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Oncoematologia Pediatrica Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia, ⁴Oncoematologia Pediatrica Presidio Ospedaliero "G. Salesi", Ancona, ⁵Malattie Infettive Pediatriche Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Padova, ⁶Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, University of Bologna, ⁷Oncoematologia Pediatrica Dipartimento della Madre e del Bambino Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

Cefiderocol è una nuova cefalosporina, indicata per il trattamento di infezioni gravi da germi aerobi gram negativi con opzioni terapeutiche limitate, in pazienti adulti. L'uso di cefiderocol in pazienti pediatrici non è indicato, tuttavia il suo utilizzo in infezioni severe da germi multiresistenti è salvavita. Riportiamo l'esperienza sull'uso di Cefiderocol nei Centri AIEOP. Cefiderocol è stato somministrato, in 14 pazienti trattati in 6 centri AIEOP, dal 27/01/2021 al 23/12/2023: 9 M/5 F, età media 11.1 anni (range 1-17.4 anni), con diagnosi ematologica in 14/14 pazienti (leucemia linfoblastica acuta 6 paz, leucemia mieloide acuta 5 paz, mielodisplasia 1, linfocitocitosi emofagocitica 1,

citopenia refrattaria 1), durante terapia di 1a linea in 4/14 paz, alla recidiva in 4/14 e post trapianto allogenico di cellule staminali (allo TCSE) in 6/15. 10/14 pazienti erano colonizzati da microrganismi resistenti a carbapenemi (CRO), di questi 6 hanno sviluppato batteriemia; ulteriori 3 batteriemie da CRO si sono verificate in pazienti non precedentemente colonizzati. In 9/14 pazienti i germi isolati erano portatori di metalloβ-lattamasi (MBL): 7 *Ps. Aeruginosa* VIM+, 1 *Kl. Pneumoniae* VIM+, 1 *Kl. Pneumoniae* NDM+, in 3 casi i germi erano XDR (2 *Ps. Aeruginosa*, 1 *Kl. Pneumoniae*), in 1 caso *Ps. Aeruginosa* era MDR. Cefiderocol è stato somministrato per una durata media di 15 gg (range 3-41 gg) in terapia di combinazione con 1-4 antibiotici (amikacina, meropenem, colistina, fosfomicina, ceftazidime-avibactam, aztreonam, tigeciclina, levofloxacina). In 2 pazienti è stata riportata "red wine urine syndrome". Non sono stati riportati tossicità di grado III-IV WHO. L'outcome a 90 giorni è stato di risposta completa in 12/15 pazienti. Si sono verificati 2 decessi, 1 per multiorgan failure in paziente pesantemente pretrattato (recidiva post allo TCSE) ed 1 per progressione di malattia. Cefiderocol rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento di infezioni gravi in pazienti pediatriche.

P255

VARIAZIONE SULLA QUALITÀ DI VITA DI ADOLESCENTI CON LEUCEMIA DOPO UN PROGRAMMA DI ATTIVITÀ MOTORIA IN TELE-RIABILITAZIONE DOMICILIARE: ANALISI PRELIMINARE DI UNO STUDIO DI COORTE PROSPETTICO MONOCENTRICO LONGITUDINALE

E. Gasbarri¹, M. Cerboneschi², M. Cervo², D. Innocenti²

¹Ce.Ri.On (Centro di Riabilitazione Oncologica) ISPRO (Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica), Firenze, ²Servizio di riabilitazione AOU (Azienda Ospedaliero-Universitaria) Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Background: I tumori infantili sono rari ma rappresentano un'importante causa di morbidità e mortalità sotto ai 15 anni, i più comuni includono le leucemie. Gli effetti collaterali più comuni durante il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) sono: debolezza muscolare, problemi di equilibrio, ridotta fitness cardio-respiratoria, fatigue, ridotta qualità di vita. Alcuni studi sono a sostegno di ulteriori ricerche per indagare il beneficio dell'attività motoria negli adolescenti oncologici attraverso una maggior qualità metodologica. Materiali e Metodi: L'obiettivo primario di questo studio pilota è confrontare la variazione sulla qualità di vita degli adolescenti con leucemia dopo un programma di attività motoria, di 8 settimane in teleriabilitazione con programma Physiotoools Trainer, valutata con questionario PedsQL 4.0. Gli obiettivi secondari sono valutare: - la variazione delle abilità grosso-motorie con scala FAAP-O; - riduzione della fatigue oncologica con

questionario PedsQL MFS; - il cambiamento del lavoro cardiaco, polmonare e muscolare sotto sforzo con shuttle walking test modificato. E' stata effettuata una valutazione a T0 e una seconda a distanza di 8 settimane (T8). L'allenamento personalizzato è stato composto da una parte aerobica, una anaerobica e una di rinforzo muscolare. Sono stati arruolati adolescenti tra 11 e 18 anni con diagnosi di LLA in fase di mantenimento o *off-therapy*.

Risultati: Sono stati arruolati 3 pazienti; 2 hanno concluso le 8 settimane di allenamento. Entrambi hanno

mostrato miglioramento nei questionari PedsQL 4.0 e MFS. Sono migliorati i punteggi agli shuttle walking test modificato: -nel primo paziente dal 77% al 94,5% rispetto al predetto; - nel secondo paziente, dal 70% al 78% rispetto al predetto. Il punteggio della scala FAAP-O è rimasto invariato.

Conclusioni: Lo studio proseguirà fino a Maggio 2025. I risultati preliminari dello studio mostrano un miglioramento della qualità di vita, riduzione della fatigue e maggior resistenza all'esercizio fisico con shuttle walking test modificato.



MEDICI - Solo pubblicati

SP01

ATYPICAL USE OF PICCS IN ONCO-HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN CHILDREN: A MONCENTRIC EXPERIENCE

A. Ferrieri¹, D. Onofrillo², R. Iacoe¹, A. Sau², N. Santoro², G. Di Prinzio², A. Frattari¹, R. Zocaro¹

¹UOC Terapia Intensiva, Anestesiologia e Terapia del Dolore, PO "Spirito Santo", Pescara, ²UOC Ematologia - Sezione di Oncoematologia Pediatrica, PO "Spirito Santo", Pescara, Italy

Introduction: Central venous access devices (CVAD) are essential in the management of pediatric cancer patients, allowing safe infusions of chemotherapy, parenteral nutrition, hemoderivates and minimizing the discomfort of repeated venipunctures. Peripherally-inserted CVADs are increasingly being used in children, although a vein caliber <3mm prevents arm positioning. Thus, the catheter has to be implanted in the supraclavicular area, then tunneled to a low-risk microbial colonization area and fixed with a subcutaneous anchoring system (SAS), constituting an atypical approach.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed, from January 1st 2022 to December 31st 2023, 25 atypical PICC-positioning in 18 children affected by onco-hematological malignancies treated by our Pediatric Oncohematological Unit, as per pB-ALL(n=10), T-ALL(n=1), HL(n=1), AML(n=1), Wilms-t.(n=2), Burkitt-t.(n=1), Ewing-s.(n=1), CBL-s.(n=1).

Results: Median age at implant was 6 years (range 1-18), median platelet count $187 \times 10^3/\mu\text{L}$ (range 35-495) and median placement 174 days (range 4-399). Within this population (M=12, F=6), 4 (16%) catheters were replaced due to catheter dislocation and 3 (12%) to catheter-related bloodstream-infection (CRBSI, mycotic and gram-). Atypical PICCs were successfully used in all cases without immediate complications. 18 (68%) catheters were placed in the brachiocephalic vein, 7

(28%) in the axillary vein. All catheters were tunneled to the pectoral region.

Discussion and Conclusions: Atypical PICC-positioning is a safe and valid alternative to the conventional technique when a CVAD is needed for mid/long-term therapy. The application of uncuffed catheters allows their removal without anesthesia and residual scars. Furthermore, tunneled PICCs fixed with SAS, proved safe for home-care in outpatient children. Confronted to a study by Yong *et al.* (2022), CRBSI were approximately the same as cuffed PICCs.

References

doi:10.1111/apa.14548
doi:10.5301/jva.5000773
doi:10.3389/fped.2017.00211
doi:10.1177/1129729820987373

SP02

DECISION-MAKING ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF OSTEONECROSIS BY PRECISION-BASED EXERCISE IN CHILDREN WITH BLOOD CANCER

E. Villa¹, T. Moriggi¹, W. Zardo¹, E. Corti¹, L. Peli¹, M. Corti¹, M. Jankovic¹, F. Limido², A. Cossio³, A. Balduzzi⁴, F. Lanfrancini¹

¹Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma - Centro Maria Letizia Verga, Monza,

²Università degli Studi di Milano Bicocca, School of Medicine and Surgery, Milano, ³Fondazione IRCSS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁴Università degli Studi di Milano Bicocca, School of Medicine and Surgery, Milano; Fondazione IRCSS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Background and Aims: Osteonecrosis (ON) is a complication in children and adolescents (CA_ON) treated for hemato-oncologic diseases (especially acute lympho-

blastic leukemia requiring high-dose steroid and asparaginase therapy) and/or undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Precision-based exercise programs (PEx) are a new therapeutic option to manage CA_ON from onset, throughout treatment and into long-term follow-up. PEx are adapted on a daily basis to ensure safety and to facilitate skeletal muscle-bone cross-talk. The aim of this study was to present an algorithm for the management of ON with PEx, tailored to the extent of bone/joint injury.

Methods: Cases of lower limb ON treated in an Italian pediatric hematology unit from February 2021 to April 2024 were trained with differentiated PEx according to an algorithm that took into account: the presence of pain for more than 10 days, including at night; aggravation of pain by exercise; reduced functional capacity; diagnosis of ON based on MRI; performance of surgery for ON. Four possible PEx protocols of combined exercise (cardiorespiratory, resistance, balance and flexibility) were developed: 1) “suspected-ON” - full load with frequent recovery; 2) “pre-surgery” - partial unload; 3) “post-surgery” - full/partial unload; 4) “follow-up” - full load. All joint torsions were avoided in the first 3 protocols.

Result: Twenty-eight CA_ON (47% female), mean age 14 years (range 9-21) were trained, 43% of whom throughout HSCT. According to the algorithm, 14% CA_ON were trained as “suspected-ON”, 57% as “pre-surgery”, 11% as “post-surgery” and 18% as “follow-up”. All ON-adjusted PEx allowed patient training with no major exercise-related complications. 43% of patients eventually progressed to the next protocols.

Conclusions: The assignment of each CA_ON to the appropriate PEx was safe. The decision algorithm used could assist pediatricians and orthopedic surgeons in optimizing the management of ON, promoting early functional recovery and improving the quality of life of CA_ON.

SP03

E SE OSSIFICA?

C. Pellegrinelli¹, M.C. Affinità², D. Di Carlo², A. Tagarelli², M. Pierobon², E. Opocher², F. De Corti³, C. Virgone³, L. Santoro⁴, G. Bisogno²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano*, ²*UOC Oncologia ed Ematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera di Padova*, ³*UOC Chirurgia Pediatrica Azienda Ospedaliera di Padova*, ⁴*UOC Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera di Padova, Italy*

Un bambino di dodici anni, con pregressa diagnosi di rabdomiosarcoma embrionario vescico-prostatico all'età di 5 anni trattato con chemioradioterapia, si presentava per zoppia e dolore dell'arto inferiore dx alla deambulazione, in assenza di traumi, non responsivo alla terapia con FANS. L'ecografia e la RMN del gluteo destro mostravano una formazione nodulare ovale disomogenea del diametro massimo di 22 mm nel

piccolo-medio gluteo destro. Sebbene il timing di insorgenza e la sede fossero inusuali per recidiva di malattia, come ridotta la probabilità di second malignancies dovuta a radioterapia non essendo la lesione inclusa nel campo di irradiazione del primitivo, in considerazione però dell'anamnesi oncologica del paziente, vista anche la non univocità delle caratteristiche radiologiche (presa di contrasto, modesta restrizione in DWI), la lesione veniva sottoposta ad agobiopsia, che poneva diagnosi di miosite ossificante, COL1A1::USP6 fusion positiva. La miosite ossificante è una condizione benigna, rara, dovuta ad inappropriata differenziazione monoclonale dei fibroblasti in osteoblasti con successiva ossificazione self-limiting eterotopica dei tessuti molli. L'età mediana di presentazione è di dieci anni, con uguale frequenza nei generi. Le sedi più colpite in ambito pediatrico sono gli arti (76.6%), spesso in seguito a microtraumi ripetuti. Il dolore è il sintomo più comune, associato a limitazione funzionale, ad edema o eritema della cute sovrastante. La biopsia della lesione rappresenta il gold standard alla diagnosi. Negli adulti è stato descritto trascritto di fusione USP6-like, più frequentemente associato a COL1A1: nella popolazione pediatrica due sono i casi descritti COL1A1::USP6. La miosite ossificante necessita di sola terapia medica (FANS e riposo muscolare). La chirurgia è prevista in mancata risposta al trattamento medico dopo 6-12 mesi e/o in presenza di segni di compressione vasculo-nervosa. Il follow-up a lungo termine non è previsto, sebbene siano descritti casi di recidiva locale a dieci anni dall'escissione chirurgica.

SP04

FIBROMATOSI DESMOIDE AGGRESSIVA: IDROSSIUREA E POSSIBILI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE?

C. Pellegrinelli¹, E. Severi¹, S. Cassago¹, G. Casati¹, . Mariani¹, F. Bruni², L. Cavalleri², I.S. Tripodi², C. Foglia², P. Marra³, F.S. Carbone³, M. Provenzi³

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Milano – Bicocca, Milano*, ²*UOS Oncologia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*, ³*UOC Radiologia ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy*

La fibromatosi Desmoide (FD) in età pediatrica è una patologia aggressiva a malignità locale. Il trattamento “spazia” dalla sola osservazione clinica nei casi indolenti, alla chirurgia con intento radicale, radioterapia, crioterapia, alla terapia medica con varie combinazioni di farmaci. Presentiamo due casi pediatrici in trattamento prolungato con idrossiurea con risposta favorevole e ottima tolleranza. Femmina 12 anni, presenta a livello della parete toracica postero-laterale neoformazione solida di 7x2,3x3,8 cm dolorabile ai movimenti del tronco. La terapia con MTX e VNRB ha determinato riduzione volumetrica del 20% dopo 6 mesi, è stata tuttavia gravata da effetti collaterali gastroenterici, epatici, ematologici e psicologicamente mal tollerata. Pertanto è stata modificata la terapia con idros-

siurea (20mg/kg/die), assunta senza problematiche e ben accettata dalla paziente. Dopo 2 anni si è assistito ad una riduzione volumetrica della lesione di circa il 54%. Per dimensioni e localizzazione è ora candidabile ad intervento di crioablazione. Bambino, 6 anni sottoposto nei primi anni di vita ad interventi chirurgici per sindattilia, successivamente presenta FD al dorso della mano destra, trattata con intervento chirurgico seguito da recidiva. Per progressivo incremento volumetrico ed alterazione della mobilità del 2°-3° dito della mano dx iniziata nel 2018 terapia con idrossiurea, con progressiva lenta riduzione della lesione (50%). Attualmente dopo 6 anni di terapia la lesione è stabilizzata. In considerazione della localizzazione non è tuttora suscettibile né di intervento chirurgico radicale né di crioterapia. L'idrossiurea nella FD è generalmente considerato come farmaco di seconda-terza linea ed utilizzato per periodi di massimo 2 anni. L'esperienza nel trattamento di pazienti con Drepanocitosi che assumono il farmaco a lungo termine, ci induce a considerarlo privo di effetti collaterali rilevanti e ben accetto dai pazienti anche perché somministrato per os. La risposta al trattamento medico della FD è lenta, l'uso prolungato dell'idrossiurea potrebbe portare ulteriori benefici.

SP05

FORMICOLIO, DOLORE, EDEMA E IPEREMIA CUTANEA ASSOCIATA IPERCHERATOSI DELLE MANI E DEI PIEDI: A COSA BISOGNA PENSARE?

I. Bertacca¹, G. Calise¹, S. Cardellicchio¹, I. Trambusti¹, A. Tamburini¹

¹Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica SOC Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Presentiamo il caso di Marianna, affetta da sarcoma di Ewing extra-osseo della coscia destra localizzato diagnosticato all'età di 25 anni ed avviato a terapia secondo protocollo osservazionale AIEOP-ISG EwOSS. In seguito al IV ciclo chemioterapico (ifosfamide-etoposide), poi al VII (vincristina-ciclofosfamide-doxorubicina) e all'VIII ciclo (ifosfamide-etoposide), a distanza di circa 7-10 giorni dalla terapia ed in fase di massima aplasia midollare, la paziente ha lamentato sintomatologia caratterizzata da dolore urente a carico dei palmi delle mani e delle piante dei piedi, tale da limitare le attività quotidiane, associato ad iperemia della cute ed infine desquamazione. Sono state eseguite indagini eziologiche volte ad escludere una causa infettiva, con riscontro solamente di una debole positività della ricerca molecolare di HHV-7 su sangue alla seconda ricorrenza. Nell'ipotesi di fenomeno di Raynaud sono stati effettuati ulteriori esami per escludere autoimmunità (ANA, C3, C4, LAC), tutti risultati negativi. I sintomi sono progrediti attraverso le diverse fasi fino a risolversi spontaneamente e sono stati pertanto inquadrati nell'ambito delle tossicità dermatologiche della chemioterapia somministrata. Questo quadro clinico è riconducibile

alla eritrodisestesia palmo-plantare EPP (Sindrome mano-piede): è una sindrome da tossicità cutanea tradizionalmente associata all'uso di terapie a bersaglio molecolare (soprattutto inibitori-TRK) e alcuni agenti chemioterapici citotossici. È dovuta all'accumulo di tali farmaci a livello cutaneo nei palmi nelle sedi specifiche di maggior pressione. Si manifesta inizialmente con prodromi di disestesia, caratterizzati da formicolio delle regioni palmari e plantari, che progredisce in dolore e gonfiore; la cute diventa iperemica ed ipercheratosica, andando incontro infine a desquamazione ed ulcerazione. Il grado di severità viene misurato e registrata secondo i sistemi di classificazione NCI in tre gradi. La EPP è una complicanza potenzialmente limitante, che non beneficia di terapie specifiche e quindi importante è la prevenzione; può richiedere, se severa, una riduzione delle dosi dei farmaci o un regime chemioterapico alternativo.

SP06

GESTIONE DELL'EXIT-SITE NEL CATETERE VENOSO CENTRALE IN PEDIATRIA: I BENEFICI DELL'UTILIZZO DI MEDICAZIONI CON TECNOLOGIA IN DACC (DYALCHIL CARBAMOIL CLORURO) ASSOCIATE A PRESIDI IN SCHIUMA DI POLIURETANO

C. Carriero¹, B. Nicolosi², D. Grasso²

¹IRCCS Meyer, Firenze, ²IRCCS Meyer, Firenze, Italy

Le complicanze nella gestione dell'exit-site dei cateteri venosi centrali pediatrici sono molto frequenti. Le più comuni includono quelle di tipo infettivo che possono avere un impatto significativo sulla morbilità e mortalità dei pazienti, ma anche quelle dovute allo stress meccanico o all'alterazione dell'integrità cutanea.

Obiettivi: A partire dalla nostra esperienza ci proponiamo di descrivere i benefici dell'utilizzo di medicazioni con tecnologia in DACC (Dyalchil Carbamoil Cloruro) associate a presidi in schiuma di poliuretano e interfaccia di silicone al fine di prevenire e gestire le complicanze del sito di inserzione e delle pelle circostante nei bambini portatori di CVC.

Materiali e Metodi: Per la stesura dell'elaborato è stato valutata l'efficacia terapeutica e preventiva dell'applicazione di suddette medicazioni in corrispondenza del sito di emergenza e della superficie cutanea circostante, per la gestione di infezioni dovute a batteri resistenti nonché per la risoluzione di danni cutanei. Per la stadiazione di quest'ultimo è stata utilizzata la Visual Exit-site Score (VES). Sono stati inoltre rilevati i tempi di trattamento necessari per la risoluzione dei quadri complessi e la tolleranza da parte del bambino in termini di prurito, secondo una scala analogica da 0 a 10, riferita dal bambino stesso o dal caregiver.

Risultati: Dalle osservazioni abbiamo registrato la risoluzione dei quadri di infezione e/o di danno cutaneo valutando buona tolleranza per assenza di sintomi riferibili ad allergicità o tossicità. Nel contempo abbiamo

potuto constatare che l'associazione di queste medicazioni risulta favorire una migliore gestione di erosioni secernenti, la guarigione di lesioni dovute a presidi adesivi (MARSI) nonché un'ideale prevenzione di lesioni da pressione correlate ai dispositivi (MDRPU).

Conclusioni: Dall'analisi effettuata, alla luce della buona risposta dei soggetti valutati, ci proponiamo di pianificare uno studio su larga scala al fine di richiedere l'inserimento della proposta combinazione di presidi all'interno della procedura aziendale.

SP07

GESTIONE IN URGENZA DI UN PAZIENTE CON NEUROBLASTOMA

N. Santoro¹, F. De Leonardis¹, C. Cassone¹, A.T. Trotti¹, G.L. Pappagallo¹, S. Occhineri¹, G.E. Fontana¹, A.A. Longo¹, R. Gravinese¹, P. D'errico¹, L. Leotta¹, M. Angelillo¹, T. Barberio¹, M. Colonna¹, G. Scarabaggio¹, M. Dilillo¹, S. Giamundo¹, A. Auciello¹, P. Di Lena¹, E. Carrieri¹

¹AUO Consorziale Policlinico di Bari, UO Oncoematologia Pediatrica, Bari, Italy

Il giorno 13/05/24 si ricovera il paziente xy di anni 2 presso la nostra UO con sospetto neuroblastoma. In anamnesi caduta accidentale tre settimane prima, con dolore lombare conseguente, resistente agli antidolorifici. In data 14/05 il paziente riferisce persistenza del dolore lombare dx, comparsa di dolore nel quadrante addominale di dx, inappetenza, irrequietezza, difficoltà a deambulare, nonostante buon tono muscolare. Alla Tc presenza di massa con invasione del canale spinale. Si inizia il protocollo NB HR '02 in urgenza, secondo le ultime raccomandazioni. Il 16/05 il pz muove le gambe ma non deambula. Viene aggiunta morfina ogni 6 ore per il dolore. Si esegue agoaspirato midollare, biopsia osteomidollare e della massa retroperitoneale, che confermano la diagnosi di neuroblastoma. Per peggioramento clinico con esacerbazione del dolore nonostante oppioidi, comparsa di paraplegia degli arti inferiori e assenza dello svuotamento della vescica, si esegue RMN d'urgenza e, dopo valutazione multidisciplinare con neurochirurgo, neuroradiologo, anestesista e psicologo, si decide di intervenire con la laminectomia decompressiva d'urgenza. Dopo l'intervento, regredita del tutto la sintomatologia algica, buone condizioni cliniche generali ma il pz rientra in reparto con catetere vescicale, tono e sensibilità agli arti inferiori ma assenza di motilità volontaria, addome globoso trattabile. Agli esami radiologici, esiti di laminectomia parziale e decompressione midollare. Verificata l'atonia intestinale, si addestra la madre allo svuotamento intestinale con l'utilizzo di clisteri e adozione della postura seduta, con le ginocchia flesse. Il 25/05 riprende trattamento chemioterapico. Per il quadro di vescica neurogena si decide, dopo consulenza fisiatria, di passare al cateterismo ad intermittenza. Attualmente il pz presenta stimolo di evacuazione fecale e miglioramento della minzione.

Continua con il cateterismo vescicale ad intermittenza ogni 4 ore eseguito dalla madre. Persiste la paraplegia, ma con la continua fisioterapia e lo stimolo da parte della madre, miglioramento del tono agli arti inferiori con capacità di mantenere la posizione ortostatica se aiutato.

SP08

IL PROGETTO BENCHISTA-AIRC: SOPRAVVIVENZA DEI TUMORI INFANTILI PER STADIO ALLA DIAGNOSI IN ITALIA, UNO STUDIO DI POPOLAZIONE.

F. Didonè¹, L. Botta¹, M. Fragola², M. Conte², R. Haupt², F. Savoia³, M. Sessa³, C. Sacerdote⁴, A. Tittarelli¹, C. Tresoldi¹, G. Gatta¹, B. Project Working Group⁵

¹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy; ²IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy; ³Registro Tumori Infantili Regione Campania, Napoli, Italy; ⁴Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte, Torino, Italy; ⁵BENCHISTA - PWG

Introduzione: I dati di sopravvivenza per i tumori infantili in Italia hanno evidenziato la presenza di disuguaglianze sul territorio nazionale e la necessità di interpretare questa variabilità. Il progetto BENCHISTA-AIRC (National Benchmarking of Childhood Cancer Survival by Stage at diagnosis) si propone di: favorire l'applicazione delle linee guida per la stadiazione di Toronto (TG) da parte dei Registri tumori di popolazione (RT) italiani; capire se le differenze geografiche di sopravvivenza sono spiegate da una diversa distribuzione di stadio alla diagnosi e utilizzare il database dei RT e alcuni registri clinici nazionali per arricchire vicendevolmente la qualità delle informazioni.

Metodi: Sono state raccolte informazioni demografiche, cliniche (es. trattamento primario) ed altri fattori prognostici dei casi di 9 tumori solidi pediatrici diagnosticati tra il 2013 e il 2017 con 3 anni di follow-up. Il confronto tra RT e registri clinici avviene tramite linkage probabilistico. Sono quindi stati analizzati la distribuzione dello stadio e il confronto con i database clinici.

Risultati: Venticinque RT hanno fornito dati per un totale di 1724 casi. La completezza dello stadio alla diagnosi è superiore al 90% per la maggior parte dei tumori considerati. La percentuale di casi metastatici è più alta per il Medulloblastoma (33%). Un primo linkage con il Registro Italiano del Neuroblastoma (RINB) ha mostrato che la percentuale di appaiamento è superiore al 90%. Le distribuzioni per stadio tra aree geografiche verranno discusse e il contributo dei registri clinici ai dati di popolazione verrà riportato.

Conclusioni: Questo progetto ha dimostrato la fattibilità della raccolta dello stadio utilizzando le TG da parte dei RT italiani. I risultati di questo progetto contribuiranno a trovare soluzioni più adeguate per ridurre le disparità, a migliorare la collaborazione tra RT e registri clinici e a facilitare studi comparativi internazionali.

SP09

IL RITARDO DIAGNOSTICO IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: ANALISI DELLE POSSIBILI CAUSE, CONSEGUENZE, VISSUTO DELLE FAMIGLIE

M. Provenzi¹, C. Pellegrinelli², E. Severi², S. Cassago², G. Casati², E. Mariani², L. Cavalleri¹, S.I. Tripodi¹, C. Foglia¹, M. Provenzi¹,

¹UOS Oncologia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Milano – Bicocca, Milano., Italy

Analizzando 3 casi clinici recentemente diagnosticati nel nostro centro con un presunto ritardo diagnostico: Osteosarcoma-neoplasia cerebrale-nefroblastoma, abbiamo cercato attraverso l'analisi della letteratura di rispondere alla domanda: Quando si può parlare di ritardo diagnostico? Generalmente è atteso un tempo di diagnosi: Breve: LLA, LMA, LNH, Neuroblastoma, Tumori renali Intermedio: neoplasie a cellule germinali, LH, rhabdomyosarcoma. Lungo: tumori cerebrali, S. Ewing, osteosarcoma, retinoblastoma e sarcoma dei tessuti molli. Il tempo per la diagnosi di neoplasia è più lungo negli adolescenti in quanto i bambini piccoli sono osservati da genitori e medici maggiormente rispetto agli adolescenti, spesso riluttanti a riferire i propri sintomi. Il ritardo diagnostico influenza la prognosi? Maggiori sequele: tumori cerebrali, LH, Rhabdomyosarcoma, Retinoblastoma, neoplasie a cellule germinali. Peggior sopravvivenza: rhabdomyosarcoma e retinoblastoma. Nessuna differenza dimostrata: LLA, LNH, Neuroblastoma, tumori renali, Osteosarcoma, S. Ewing. Il fattore che maggiormente influenza la prognosi si conferma la biologia del tumore più che il tempo di diagnosi. Perché sfugge la presenza di una massa in addome? Spesso cresce senza dare segni e sintomi precoci e non sempre è facile eseguire l'esame obiettivo addominale nel bambino, far piegare le ginocchia, respirazione profonda e distrazione possono aiutare. La diffusione dell'utilizzo di ecografi portatili può aiutare la diagnosi precoce. Nei tumori cerebrali a cosa è dovuto il ritardo diagnostico? Spesso alla non specificità dei sintomi e all'alta incidenza di sintomi psicologici che possono confondere. Un fundus oculi negativo non esclude un'ipertensione endocranica da neoplasia. Negli ultimi 30 anni non vi è stata riduzione del tempo di diagnosi nonostante il maggiore accesso all'imaging. Quando nascono i problemi nei rapporti con le famiglie? Quando i genitori non si sentono ascoltati e vengono sottovalutati i sintomi riferiti, quando non è stata tenuta in considerazione la particolare «conoscenza» dei genitori verso i figli.

SP10

INTERVENTI ASSISTITI CON GLI ANIMALI E SPECIFICITÀ DEL LAVORO CON GLI ADOLESCENTI: LA STORIA DI ANNA E DI UN BULLDOG FRANCESE

C. Rutigliano¹, T. Semeraro², A. Creti², R.M. Daniele³,

P. Muggeo³, F. De Leonardis³, T. Perillo³, G. Natile¹, A. Capodiferno¹, N. Santoro³

¹APLETI Ets Oncoematologia Pediatrica, Bari, ²Vir Labor, Bari, ³UOC Oncoematologia Pediatrica Policlinico, Bari, Italy

La malattia oncologica in adolescenza interferisce con i bisogni di autonomia e indipendenza di questa età, generando sentimenti di rabbia e insofferenza. Al fine di contenere e gestire questi bisogni, è sempre più costante l'utilizzo di terapie complementari non farmacologiche come gli interventi assistiti con gli animali (IAA), che prevedono la costruzione di una relazione significativa tra l'uomo e l'animale con finalità terapeutica, educativa e di socializzazione, volti a incrementare il benessere della persona. Gli interventi con gli adolescenti hanno peculiarità e caratteristiche uniche e specifiche, rispetto a quelli svolti con i bambini. In questo lavoro presenteremo la storia di Anna, una ragazza di 16 anni affetta da Sarcoma di Ewing e del suo incontro con Maya, un bulldog francese, impiegato dal 2018 nel progetto Pet Care IAA presso UOC Oncoematologia Pediatrica di Bari. La reazione di Anna alla diagnosi è stata di chiusura nei confronti dell'ambiente ospedaliero e di ostilità a forme di socializzazione e interazione sociale, con i suoi pari e con il personale sanitario. Di comune accordo con l'equipe, si è deciso di proporre un percorso di 10 interventi individuali e 5 di gruppo, presso uno spazio neutro della nostra palazzina dedicato agli interventi di IAA della durata di 45 minuti, con cadenza settimanale. Durante le sedute erano presenti Anna, Maya e il coadiutore del cane. Gli interventi hanno previsto un lavoro iniziale con attività di accreditamento, relazionale e prendersi cura del cane. La valutazione dell'intervento è stata condotta attraverso osservazioni e feedback che Anna ha iniziato a fornirci sulla sua esperienza con Maya. Al termine del percorso, sono stati osservati miglioramenti nella sfera delle relazioni ospedaliere, maggiore motivazione ad esplorare l'ambiente. Nel tempo abbiamo osservato un abbassamento delle difese emotive, incremento della libertà di espressione, minore isolamento e partecipazione ad attività in gruppo con i pari.

SP11

L'OBESITÀ COME FATTORE DI RISCHIO PER DANNO RENALE IN UNA COORTE DI BAMBINI IN TRATTAMENTO PER PATOLOGIA ONCOLOGICA: ANALISI IN ITINERE

P. Giordano¹, L.P. Brescia¹, F. Zito¹, V.F. Brindicci², M. Sarli², M. Guarino¹, M. Buono¹, G. Basile¹, V. Cecinati¹

¹SC di Pediatria, Oncoematologia Pediatrica, Microcitemia del POC SS. Annunziata, Taranto, ²Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italy

L'Italia ha un'alta prevalenza, in età pediatrica, di pazienti sovrappeso (39%, di cui 17% obesità)¹. A ciò si associa

L'incremento di co-morbidità come sindrome metabolica definita dalla presenza di obesità viscerale ed almeno 2 fattori: ipertrigliceridemia, ipocolesterolemia HDL, ipertensione, intolleranza glucidica. Più raramente è stata descritta la "obesity-related glomerulopathy".² In letteratura è riportato come l'obesità si associ, nei bambini affetti da neoplasie, ad un peggioramento della prognosi per incremento del rischio di sviluppare eventi avversi correlati alla terapia e per l'aumentato rischio di recidive.³ Abbiamo effettuato un'analisi in itinere retrospettiva di 12 pazienti (5 femmine, 7 maschi; età media 160±76 mesi) affetti da patologie oncologiche in età pediatrica, afferenti alla Sezione di Oncoematologia Pediatria del P.O.C. SS. Annunziata di Taranto, nel periodo dal 30/07/2019 al 30/08/2023. I pazienti sono stati suddivisi in base al BMI in due gruppi: Gruppo A (4 pazienti), con BMI all'esordio >24,9, e gruppo B (8 pazienti) con BMI ≤24,9 all'esordio e i loro dati clinici e laboratoristici sono stati valutati retrospettivamente al momento dell'esordio della patologia tumorale (T₀), a 3(T₁), 6 (T₂) e 12 mesi (T₃) dall'esordio e al momento dello stop therapy (T₄). L'analisi preliminare mostra differenze statisticamente significative tra i parametri della popolazione del gruppo A e B al T1 della creatininemia (p<0,05) e conseguentemente dell'eGFR (p<0,05) e sembrerebbe esserci una tendenza statisticamente significativa per i valori pressori sistolici (p 0,06). Questo studio necessita di ampliamento numerico dei pazienti per identificare se vi sia una differenza di impatto sulla funzionalità renale dato dalla chemioterapia nei pazienti obesi o sovrappeso, rispetto a quelli normopeso. Questo dato potrebbe permettere di prevedere per i pazienti con BMI >24,9, sottoposti a chemioterapia per patologie oncologiche in età pediatrica un follow-up dedicato più serrato, focalizzato sui marcatori di danno renale (cistatina C, proteine tubulari).

SP12

NEUROBLASTOMA: RECIDIVE INASPETTATE O ALTRO?

G. Calise¹, F. Carra², T. Francesca³, A. Perrone⁴, M. Di Maurizio⁴, A. Tondo³

¹Università degli Studi di Firenze, ²Dipartimento di Oncoematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, IRCCS, Firenze, ³Dipartimento di Oncoematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, ⁴Unità di Radiologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Introduzione: Il neuroblastoma è il tumore neuroendocrino maligno più comune in età pediatrica; all'esordio circa la metà dei pazienti presenta una forma di neuroblastoma ad alto rischio con un tasso di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 40-50%. In caso di fallimento della terapia di I linea, la prognosi di un paziente con recidiva di neuroblastoma alto rischio è infausta con una sopravvivenza a lungo termine del 5-10%.

Caso clinico: L, 8 anni, è in follow up per progressivo

ganglioneuroblastoma toracico metastatico, n-Myc non amplificato, acido vanilmandelico (VAM) all'esordio in range, SCA positive, protocollo terapeutico: HR-NBL-01/SIOPEN. La RM total body a 4 anni dallo stop terapia evidenzia "tumefazione rotondeggiante di aspetto solido che insiste a livello del parenchima polmonare a destra, in corrispondenza del lobo inferiore, 34x36x37 mm, a margini irregolari, modica positività in DWIs e disomogenea restrizione in mappa ADC; concomitano ispessimento peribronchiale ilo-perilare omolaterale e alcuni linfonodi a livello ilo-parailare". In anamnesi storia di febbre, tosse stizzosa e intensa sudorazione nelle settimane precedenti. Nel sospetto di recidiva di malattia o infezione polmonare, sono stati effettuati accertamenti: VAM in range, indagini infettivologiche, compresa Mantoux, risultate negative. L. ha effettuato duplice terapia antibiotica con cefixima e claritromicina per dieci giorni nel sospetto di polmonite rotonda. La TC torace di controllo, al termine della terapia, evidenzia la risoluzione del quadro polmonare radiologico.

Conclusioni: La polmonite rotonda, sottotipo raro di polmonite lobare batterica, è da considerare in diagnosi differenziale nelle recidive di tumore neuroblastico toracico. Nei bambini di età > 5 anni tale condizione è meno frequente e spesso maschera patologie sottostanti (polmoniti da microrganismi atipici, immunodeficienze e malformazioni). Il trattamento antibiotico ex adjuvantibus ha confermato il sospetto clinico-radiologico di polmonite rotonda, non sottoponendo il paziente a procedure invasive tali da provocare stress psicologico a lui e alla sua famiglia.

SP13

PEDIATRIC CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) TUMORS COGNITIVE AND PSYCHOSOCIAL ASSESSMENT: KEY HIGHLIGHTS FROM THE ITALIAN (AIEOP) CONSENSUS CONFERENCE

D.P.R. Chieffo¹, E. Marconi¹, G. Zucchetti², M. Montanaro³, P. Colavero⁴, C. Favara Sacco⁵, J. Bloom⁶, C. Clerici⁷, G. Poggi⁸, V. Putzu⁹, M. Bertolotti⁹, G. Albino¹⁰, L. Sani¹¹, R. Masetti¹², E. Rostagno¹², M. Massimino⁷, A. Mastronuzzi¹⁰, D. Scarponi¹³

¹Clinical Psychology Unit, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma,

²Paediatric Oncology Division, Regina Margherita Children's Hospital, AOU City of Health and Science, Torino, ³Paediatric Oncology Unit, SS Annunziata Hospital, Taranto, ⁴Paediatric Oncology Unit, Vito Fazzi Hospital, Lecce, ⁵AOU Policlinico-San Marco Psychotherapy & LAD ONLUS, Catania, ⁶Department of Pediatric Oncology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, ⁷Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁸Scientific Institute IRCCS E. Medea, Lecco, ⁹AO Città della Salute e della Scienza, Torino, ¹⁰Department of Hematology/Oncology, Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Roma,

¹¹Catholic University of Sacred Heart, Roma, ¹²Pediatric Oncology and Hematology Unit "Lalla Seragnoli, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ¹³Pediatric Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentano una tra le più complesse sfide affrontate da bambini e genitori nel contesto della malattia oncologica. In Italia, il gruppo di lavoro (GDL) psicosociale dell'AIEOP, composto da professionisti (psico-oncologi/neuropsicologi) impegnati nei percorsi di cura dei pazienti con tumori SNC, ha avviato un processo di consenso relativamente all'assessment psicologico/neuropsicologico dei pazienti SNC con l'obiettivo di migliorare l'accessibilità a protocolli standardizzati e condivisi. La valutazione suddivisa in due livelli, viene proposta ove possibile alla diagnosi (T0 pre-chirurgia), al T1 entro 6-12 mesi dalla diagnosi e a 1 anno di distanza (T2). La valutazione di I Livello comprende una valutazione di ambiti psicologici quali ansia, depressione e qualità della vita, attraverso strumenti come Anxiety and Depression in Childhood and Adolescence (TAD) e Pediatric Quality of Life Inventory Cancer Module (PedsQLTM) e aspetti neurocognitivi con le Wechsler Intelligence Scale for Preschool and Primary Scale of Intelligence® (WPPSI®), della Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised® (WISC®-R) o della Wechsler Adult Intelligence Scale®-Revised (WAIS®-R) e le Matrici Progressive Colorate/Standard di Raven CPM/SPM, per i pazienti che non parlano italiano. Sempre nel I livello sono state inoltre inserite valutazioni cognitive ulteriori (Livello I plus), per integrazione visuo-motoria, funzioni mnestiche e funzioni esecutive. La valutazione di II livello facilita un'esplorazione approfondita degli aspetti risultati significativi al livello I. Nel documento vengono proposti strumenti psicologici e neuropsicologici standardizzati, che prevedono una selezione in approccio in modo tailor-made ma contemporaneamente condiviso da vari centri. Il documento è attualmente in fase di pubblicazione, esso mira a favorire l'inclusione di fattori psicosociali e cognitivi standardizzati nella cura multidimensionale di questi pazienti, a favorire ricerca e pratiche condivise tra centri e la formulazione di evidenze e raccomandazioni sulla cura dei tumori cerebrali pediatrici.

SP14

PILOT ROBOT-ASSISTIVE APPROACH STUDY IN ONCOLOGY HEMATOLOGY PEDIATRICS (PROMISE) PROJECT

G. D'Onofrio^{1,3}, C. Ricciardi², A. Prencipe¹, F. Ciccone¹, S. Mutino³, P. Di Gennaro³, A. Spirito², F. Giuliani⁴, S. Russo⁴, C. Danuzzo², M. Fiore², D. Greco², R. De Santis²
(¹)Health Department, Clinical Psychology Service, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia, ²Pediatrician Oncology-Hematology Unit, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della

Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia, ³Psychological Research Lab, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia, ⁴Information and Communication Technology, Innovation & Research Unit, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia, Italy

Background: In a pilot RCT, research aims were to assess efficacy of an integrated approach with clown intervention (CI) and social robot (SR) on isolation trend, anxious and affective states, and to assess the perception of family relationships between two groups before and post robot interaction.

Methods: All patients and their relatives were assessed at admission and discharge from Pediatrician Oncology-Hematology unit by Pediatric Symptoms Checklist (PSC), Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED), and Parental Acceptance Rejection/Control Questionnaire (PARQ/Control).

Results: In total, 24 patients and their relatives were included, allocated in Experimental Group (EG:n=12) and Control Group (CG:n=12). Participants in EG demonstrated significant improvements in psycho-behavioral aspects with a small effect size (PSC: $p < 0.0001$, $d=0.16$) and anxiety with a large effect size ($p < 0.0001$, $d=0.86$), compared to the CG. Significant improvements in EG parents with a small to large effect size of acceptance ($p < 0.0001$, $d=0.26$), and control ($p < 0.0001$, $d=0.86$) were found.

Conclusions: Integrated approach with CI and RS could improve psycho-behavioral aspects of pediatric patients with a reduction of anxiety and a better acceptance by their parents.

SP15

SPATIAL SINGLE-CELL PROTEOMIC ANALYSIS MAPS THE DISTINCT PEDIATRIC-TYPE DIFFUSE HIGH-GRADE GLIOMA TUMOR ENTITIES AND DEFINES THEIR TUMOR MICROENVIRONMENTS

L.L. Petrilli¹, L. Di Crocco¹, G. Spinuzzi¹, A. Salanitro¹, F. Scirocchi¹, S. Rossi², D. Bressan³, A. Cerimele¹, F. Diomedi-Camassei², E. Miele¹, A. Cacchione⁴, G. Del Baldo⁴, S.G. Colafati⁵, A. Carai⁶, F. Locatelli¹, A. Mastronuzzi⁴, M. Vinci¹

¹Onco-hematology and Pharmaceutical GMP Facility, Bambino Gesù Children's Hospital-IRCCS, Rome, Italy,

²Department of Laboratories-Pathology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital-IRCCS, Rome, Italy, ³Cancer Research UK (CRUK) Cambridge Institute, University of Cambridge, Li Ka Shing Centre, Cambridge, UK, ⁴Onco-hematology, Hematopoietic Transplant and Cell Therapies, Bambino Gesù Children's Hospital - IRCCS, Rome, Italy, ⁵Unit of Oncological Neuroradiology and Advanced Diagnostics, Bambino Gesù Children's Hospital (IRCCS), Rome, Italy, ⁶Unit of Oncological Neurosurgery, Bambino Gesù Children's Hospital - IRCCS, Rome, Italy

Paediatric-type diffuse high-grade gliomas (pDHGG) are

a group of molecularly and clinically defined tumor entities of the central nervous system. The investigation of the spatial organization of pDHGG tissues may provide new insights to decipher their heterogeneous nature and identify vulnerabilities in their aggressive behaviour. Here we exploit Imaging Mass Cytometry (IMC), a spatial biology approach enabling multiplex tissue phenotyping at single-cell resolution. We used 16 total formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissues from 4 patients including 1 Diffuse hemispheric glioma H3G34-mutant (DHG-H3G34), 1 Diffuse pediatric-type high-grade glioma H3-wildtype and IDH-wildtype (DHGG-WT) and 2 Diffuse midline glioma H3K27-altered (DMG-H3K27, 1 H3.3K27M and 1 H3.1K27M). Classical pathology assessment and DNA methylation profile were also performed. For IMC staining, 2 metal-tag custom-designed antibody panels (tumour and immune) of 31 antibodies were used. The panels include antibodies for differentiated and stem-cell markers, extracellular matrices, immune markers and H3K27M and H3.3G34R variants. An IMC analysis pipeline was developed: images are extracted in tiff format from the proprietary MCD files produced by Hyperion instrument, filtered to remove hot pixels via top-hat and OpenCV in Python, segmented using steinbock and analysed using the IMC Data Analysis toolbox in R, using docker. A total of 209 mm² of tissue were analysed. IMC analysis showed that DHG-H3G34 displays a higher heterogeneity in terms of cell phenotypes compared to the other tumor entities. Moreover, a higher immune infiltrate of T, B cells, NK and monocytes was observed in the DHG-H3G34 and DHGG-WT cases, while the DMG-H3K27 had low/no immune infiltrate with the H3.3K27M showing higher PDL-1 expression. Analysis of longitudinal and multi-region samples highlighted trajectories of tumor evolution and identification of extracellular matrix niches in tumor core versus the infiltrative front. Our study provides novel insights into pDHGG complex biology by investigating their tissue architecture, spatial organization and cell-cell interactions.

SP17

THE ROLE OF RHO-KINASE IN DIFFUSE MIDLINE GLIOMA CELL DISSEMINATION

G. Pericoli¹, S. Pires Celeiro², M. Pellegrino¹, E. De Billy¹, A. Mastronuzzi¹, F. Locatelli³, G. Zanni⁴, M. Vinci¹

¹Onco-haematology and Pharmaceutical GMP Facility, Bambino Gesù Children's Hospital-IRCCS, Roma, Italy; ²Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal; ³ICVS/3B's-PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal; ⁴Onco-haematology and Pharmaceutical GMP Facility, Onco-Hematology, Hematopoietic Transplant and Cell Therapies, BaBambino Gesù Children's Hospital-IRCCS, Roma, Italy; ⁵Unit of Neuromuscular and Neurodegenerative Disease, Bambino Gesù Children's Hospital-IRCCS, Roma, Italy

Diffuse Midline Glioma H3K27-altered (DMG) is an aggressive tumor of the Central Nervous System (CNS) that affects children and adolescents with a very poor prognosis. DMG can arise in the pons, in the thalamus or other midline structures. Its highly infiltrative capacity causes the spreading of tumor cells through the CNS, though the processes of DMG cell dissemination are still poorly understood. The Rho associated protein kinase (ROCK) plays a role in different cellular functions, including cell contraction and actin organization, cell migration and invasion. However, little is known about ROCK in DMG. Our aim is to investigate the role of ROCK in DMG cell motility. Three DMG primary patient-derived cell lines were cultured in 3D as neurospheres and basal levels of ROCK pathway effectors were evaluated. Three different ROCK inhibitors (HA1077, Y27632, GSK429286) were used to evaluate their effects on DMG cell viability, migration and invasion as well as on the regulation of ROCK signaling pathway. The lysophosphatidic acid (LPA) was used as a positive control for ROCK pathway activation. At basal level, the three DMG cell lines showed a heterogeneous expression of Rho, Rac and ROCK. The inhibition of ROCK did not affect DMG cell viability but interestingly significantly increased their ability to migrate and/or invade, depending on the cell line. ROCK inhibitors reduced the expression of P-MYPT1, a direct downstream target of ROCK, in DMG 3D cell invasion. Conversely, LPA decreased the motility of DMG cells. The observed effects varied among the DMG cell lines which display different invasion/migration phenotypes (e.g. ameboid-like and mesenchymal-like). In conclusion, the modulation of ROCK affects the migratory and/or invasive capacity of DMG cells *in vitro*. Our study suggests that the modulation of ROCK signaling pathway may represent a therapeutic option for controlling DMG disseminative growth.

SP18

TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO DELLE FIBROMATOSI DESMOIDI IN ETÀ PEDIATRICA

C. Pellegrinelli¹, M.C. Minà², M.C. Affinità³, D. Di Carlo³, A. Tagarelli³, M. Pierobon³, E. Opocher³, F. De Corti⁴, C. Virgone⁴, G. Fichera⁵, A. Cavaliere⁵, M. Battistel⁵, G. Bisogno³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Milano – Bicocca, Milano, ²Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica Università degli Studi di Padova, ³UOC Oncologia ed Ematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera di Padova, ⁴UOC Chirurgia Pediatrica Azienda Ospedaliera di Padova, ⁵UOC Radiologia Azienda Ospedaliera di Padova, Italy

La fibromatosi desmoide (FD) è una neoplasia rara, monoclonale, che origina dalle strutture muscolo-aponeurotiche, con aggressività locale. Ha un picco d'incidenza tra 30 e 40 anni (range 10-60), è più frequente nelle femmine e può essere associata a Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP). Si presenta come massa

dura con segni e sintomi locali: più frequentemente neuropatia sensitivo-motoria con dolore. Le sedi più colpite in ambito pediatrico sono gli arti (35%) e il distretto testa-collo (29%). In presenza di lesioni asintomatiche e di piccole dimensioni viene raccomandato il solo follow-up clinico-strumentale, altrimenti la terapia farmacologica include una chemioterapia a basso dosaggio e, in seconda linea, l'uso di inibitori delle tirosin-chinasi (TKI). Vi è poca esperienza in ambito pediatrico riguardo ad eventuali trattamenti non farmacologici usati spesso negli adulti. Pertanto abbiamo condotto una revisione della letteratura per valutare l'efficacia di trattamenti non-farmacologici nei pazienti pediatrici affetti da FD e definire le indicazioni e. Abbiamo individuato 14 studi secondo le linee guida PRISMA, che includevano 32 pazienti, di età 5-17 anni, a prevalenza femminile. Due (6.2%) pazienti erano affetti da FAP. Venticinque (78.1%) pazienti presentavano lesioni degli arti, in nessun caso la lesione era insorta nel distretto testa-collo. Dieci (31.2%) pazienti sono stati trattati con crioablazione, 15 (46.9%) con *high-dose intensity focused ultrasound*, 3 (9.3%) con ablazione a radiofrequenza, 4 (12.5%) con chemioembolizzazione con doxorubicina. Nessuno dei pazienti ha manifestato complicanze maggiori, 8 (25%) complicanze minori (neuropatia transitoria, febbre, eritema). Nel 90% dei casi è stato descritto un miglioramento dei sintomi entro poche settimane dal trattamento. La *progression-free-survival* (PFS) è stata pari a 82% a 2 anni dal trattamento. Le terapie ablative e l'embolizzazione appaiono come procedure sicure ed efficaci nei pazienti pediatrici con FD. Sono necessari ulteriori studi per definire le indicazioni terapeutiche delle singole tecniche rispetto alla sede e alla dimensione della lesione.

SP19

NON-PROFIT RESEARCH: AN INVESTIGATION INTO THE MANAGEMENT AND MONITORING OF CLINICAL TRIALS ACROSS ITALY

F. Tizi¹, C. Cagnazzo², V. Appolloni³, S. Lega¹, B. Bonifacio¹

¹Dipartimento Clinica Pediatrica dell'IRCCS materno-infantile Burlo Garofolo, Trieste, ²Dipartimento

Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita" dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ³Italian Sarcoma Group ISG ETS, Milano, Italy

Background: In January 2022, the Italian regulatory framework for clinical research underwent a significant change with the full implementation of European Regulation No. 536/2014. This marked a significant turning point for non-profit centers, as they are now required to adhere to high-quality standards and the GCP guidelines.

Methods: In March 2024, an anonymous pilot survey was spread via social media to evaluate the status of non-profit clinical trials in Italy. The survey contained 50 questions aimed at assessing the compliance of non-profit promoters with the quality standards about studies' management or monitoring.

Results: Thirty-four non-profit promoters participated in the survey. The results revealed that 91% (n=31) of the surveyed promoters rarely or never prepare at least one of the documents required by GCP guidelines, such as the Data Management Plan or the Statistical Analysis Plan. Moreover, promoters stated that monitoring visits, either on-site or remotely, are conducted in 50% (n=17) of cases. Respondents who do not conduct monitoring visits stated that the most common constraints for the deficiency of on-site monitoring activities are the lack of dedicated staff (22%, n=4) and limited financial resources (44%, n=8). Furthermore, 22% (n=4) of these promoters stated that they considered such monitoring unnecessary, despite legislative requirements. The same pattern was found for remote monitoring visits.

Conclusions: The survey revealed that most clinical trials sponsored by Italian non-profit centers are often not adequately managed according to GCP guidelines, highlighting the challenges these institutions encounter in facing the increasingly complex regulations due to a lack of funds and adequately formed personnel. The findings suggest the need for collaborative efforts to address shared difficulties and find solutions to support non-profit promoters in complying with the current regulatory framework, thus ensuring high-quality non-profit research.



INFERMIERI - Comunicazioni orali

CO01 INF

GESTIONE DI NAUSEA E VOMITO IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: INCIDENZA, FATTORI DI RISCHIO E STRUMENTI DI VALUTAZIONE

E. Balboni¹, V. Cordisco¹, S. Macchi¹

¹Fondazione IRCCS Istituto Tumori di Milano, Italy

Introduzione: Nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) sono tra i sintomi maggiormente avvertiti da bambini e adolescenti affetti da tumore, che influenzano notevolmente la qualità della vita e che possono provocare squilibri elettrolitici e malnutrizione. Lo studio si propone di esaminare l'incidenza ed i fattori di rischio di sviluppare CINV.

Materiali e Metodi: È stata condotta una revisione della letteratura tramite i motori di ricerca PubMed e CINHAL utilizzando le parole chiave pediatric, oncology, hematology, nausea, vomiting, risk factors, chemotherapy.

Risultati: Dall'analisi della letteratura emerge che fino al 70% dei pazienti pediatrici sottoposti a chemioterapia possono avvertire nausea e vomito e che l'emetogenicità della chemioterapia è il fattore di rischio più conosciuto di CINV. I chemioterapici sono stati classificati in base al rischio di provocare vomito senza profilassi antiemetica. In caso di polichemioterapia, il farmaco più emetogenico determina l'emetogenicità della combinazione. Sono stati catalogati 49 agenti singoli e 13 schemi chemioterapici suddivisi in quattro categorie in base al potenziale emetogeno. Tra le caratteristiche individuali legate al paziente è emerso un aumentato rischio di sviluppare CINV nei bambini più grandi e negli adolescenti con ansia e percezioni alterate della nausea, così come in coloro che hanno avuto precedenti episodi non controllati di nausea e vomito. Le ragazze sono leggermente più a rischio a causa dei fattori ormonali, mentre gli adolescenti sono maggiormente suscettibili in virtù del loro stato puberale. La CINV ritardata

è associata a tumori non del sistema nervoso centrale. Gli studi analizzati hanno sottolineato l'importanza di valutare il paziente costantemente su incidenza e gravità di CINV tramite strumenti appropriati tra cui la Pictorial Baxter Retching Faces Scale, la Pediatric Nausea Assessment Tool, o la Visual Analogue Scale. **Conclusioni:** La gestione di CINV deve essere incentrata sul paziente, attraverso una valutazione accurata e continua mediante l'impiego di strumenti specifici.

CO02 INF

IMPLICAZIONI INFERMIERISTICHE NEL TRAPIANTO DI MICROBIOTA FECALE IN AMBITO ONCO-EMATOLOGICO PEDIATRICO: UNA SERIE DI CASI

A. Iuorio¹, M.C. Carbonari¹, E. Rostagno¹, B. Martelli¹

¹IRCCS AOU di Bologna, Italy

Data l'importanza dell'omeostasi microbica intestinale nel mantenimento della salute, c'è un crescente interesse nello sviluppo di strategie terapeutiche innovative per ripristinare il microbiota intestinale in oncoematologia pediatrica. Una di queste strategie, il trapianto di microbiota fecale (FMT), rappresenta un'area di ricerca attiva e interesse intenso. Questi approcci innovativi richiedono nuove modalità operative attraverso l'acquisizione, lo sviluppo di competenze specifiche e l'implementazione di strumenti avanzati per la raccolta e gestione dei dati necessari al monitoraggio del paziente. Questo studio, basato su una serie di casi, mira a descrivere le attività infermieristiche svolte nell'assistenza ai bambini sottoposti a FMT. Da dicembre 2023, presso il nostro istituto, sono state eseguite 11 procedure di FMT su quattro pazienti. Due pazienti hanno ricevuto il trapianto per trattare una GvHD intestinale refrattaria ad altre terapie, un paziente è stato trattato a seguito di una persistente positività del tampone rettale a KPC e un altro paziente per entrambe le indicazioni. I trapianti

sono stati effettuati tramite infusione del prodotto attraverso un sondino naso-digunale posizionato in sedazione con procedura radioguidata, e le attività infermieristiche si sono concentrate principalmente sul monitoraggio post-procedura. Il monitoraggio è stato eseguito per almeno 10 giorni, osservando segni e sintomi come febbre, dolore addominale, quantità e qualità delle evacuazioni, nausea e vomito. Per raccogliere i dati, sono stati sviluppati report specifici e introdotte scale di valutazione precedentemente non utilizzate nella nostra pratica quotidiana. Il protocollo di monitoraggio post-trapianto ha previsto, inoltre, il prelievo di campioni ematici, urinari, di saliva e feci secondo time point specifici. Non sono stati osservati eventi avversi severi, due pazienti hanno riportato eventi avversi di grado lieve (dolore addominale, nausea). Nonostante l'aumento del carico di lavoro necessario per aderire al protocollo, l'introduzione di nuove terapie e tecnologie ha stimolato l'acquisizione di nuove competenze finalizzate al benessere del paziente.

CO03 INF

MONITORAGGIO REMOTO DEL PAZIENTE NEURO-ONCOLOGICO CON IDROCEFALO: STUDIO DI FATTIBILITÀ

R. Sagliano¹, G. Vendittelli¹, R. Premuselli², G. Del Baldo², A. Mastronuzzi², G. Lacanna³, A. Carai¹, T. Renzetti¹

¹UOC Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Oncoematologia, Dipartimento Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Unità Medicina Predittiva e Preventiva, Area Malattie Multifattoriali e Complesse, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

L'idrocefalo è una frequente (30%) comorbidità nei bambini con diagnosi di neoplasia del sistema nervoso centrale (SNC). Il trattamento è chirurgico, e lo shunt ventricolo peritoneale è la derivazione più comunemente utilizzata. La malfunzione di shunt è frequente (40-50% nel primo anno dall'impianto), rappresenta una condizione potenzialmente pericolosa e la sua identificazione è complessa ma fondamentale. Nei pazienti neuro-oncologici in trattamento, molti sintomi di malfunzione di shunt sono simili a quelli derivati dalla tossicità terapeutica, rendendo questa popolazione ancora più difficile da identificare. Riportiamo la nostra esperienza nell'individuazione e sviluppo di una soluzione gestionale clinica per il monitoraggio remoto dei pazienti affetti da tumore del SNC trattati per idrocefalo. La soluzione tecnologica sviluppata consiste in un'applicazione per smartphone, dedicata al monitoraggio domiciliare dei pazienti, con la possibilità di facilitare il contatto con l'equipe clinica di riferimento. L'usabilità dell'applicazione è stata valutata attraverso il reclutamento di 10 famiglie che hanno utilizzato l'applicazione per un periodo di 30 giorni. Sono state svolte

2 sessioni di thinking aloud, a tempo zero per valutare il primo approccio con l'applicazione e dopo 30 giorni per analizzare se la percezione nei confronti dello strumento fosse cambiata. Al termine delle sessioni è stato somministrato ad ogni genitore il questionario di usabilità, il System Usability Scale (SUS). Tutte le famiglie arruolate hanno espresso una valutazione positiva rispetto all'applicazione, sia per quanto riguarda la facilità di utilizzo che per il senso di sicurezza generato dalla consapevolezza di essere sottoposti a monitoraggio frequente dello stato clinico. È emersa l'utilità di integrare la formazione dei caregivers rispetto alla gestione della derivazione liquorale ed ai segni clinici suggestivi di possibile malfunzione. La soluzione individuata pare offrire la possibilità di realizzare il monitoraggio a distanza dei pazienti con derivazione liquorale. Sono auspicabili ulteriori studi che ne valutino l'impatto clinico.

CO04 INF

IL TRIAGE TELEFONICO IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: VALIDAZIONE LINGUISTICA DELLO STRUMENTO "ONCOLOGY/HAEMATOLOGY TELEPHONE TRIAGE TOOLKIT FOR CHILDREN AND YOUNG PEOPLE"

L. Borello¹, F. Resente², A. Bergadano¹, F. Fagioli²

¹Università degli Studi di Torino Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica, Torino, ²Oncoematologia Pediatrica AOU Città della Salute e della Scienza Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione: I PDTA per le patologie OEP si stanno sempre più orientando da un *setting* prevalentemente ospedaliero a una gestione in DH o ambulatoriale, consentendo ampie pause di non ospedalizzazione. Nonostante sia un aspetto positivo per la famiglia e per il bambino/ragazzo, potrebbe generare ansia e preoccupazione. I centri di OEP consentono una reperibilità telefonica 24/7, ma la gestione delle chiamate in risposta ai bisogni assistenziali avviene attualmente senza il supporto di strumenti standardizzati, generando un approccio non uniforme, affidato prevalentemente all'esperienza e alle conoscenze dell'infermiere. L'obiettivo del presente studio consiste nella validazione linguistica in italiano dell'*Oncology/Haematology Telephone Triage Toolkit for Children and Young People V2 (2020)*, strumento utilizzato nelle realtà anglosassoni per la standardizzazione del triage telefonico in OEP.

Materiali e Metodi: Il processo di validazione linguistica, in linea con le indicazioni della ISPOR, si è sviluppato in 10 fasi: in seguito alla *forward* e *backward translation*, si è creata una versione condivisa che è stata valutata tramite gli indici I-CVI e S-CVI rispetto a chiarezza e comprensibilità, al fine di ottenere una versione italiana dello strumento.

Risultati: Il processo di validazione ha incluso un grup-

po di lavoro, composto da due infermieri pediatrici, due traduttori italiani e un traduttore madrelingua inglese, che si è occupato delle fasi iniziali del progetto. Inoltre, è stato coinvolto un *panel* di esperti provenienti da diverse realtà italiane di OEP. Le versioni elaborate sono state infine approvate raggiungendo punteggi dell'I-CVI e S-CVI superiori al *cut off* minimo per l'ottenimento della validità di contenuto. È stata quindi stilata la versione grafica definitiva.

Discussione: L'utilizzo di una metodologia validata nel processo di traduzione ha permesso l'adattamento dello strumento alla realtà italiana mantenendo intatti contenuto, proprietà ed efficacia. Lo strumento è ora disponibile per la sperimentazione di usabilità e per l'inserimento nelle strutture *target*.

CO05 INF

VALUTAZIONE DEI PUNTEGGI DI ALLARME PRECOCE PEDIATRICO NEI PAZIENTI EMATO-ONCOLOGICI E SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE: UNA REVISIONE NARRATIVA PER PREVEDERE IL DETERIORAMENTO CLINICO

S. Calza¹, M. Gabrieli¹, S. Parodi², R. Viacava¹, F. Esibiti¹, S. Rossi¹, N. Dasso¹, R. Da Rin Della Mora¹, G. Ottonello¹, G. Minniti¹, S. Scelsi¹

¹Direzione delle Professioni Sanitarie IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Scientific Directorate IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Nei pazienti pediatrici ematologico-oncologici è frequente il deterioramento clinico, che richiede interventi tempestivi per mitigare esiti avversi. I punteggi di allerta precoce pediatrica (PEWS) sono cruciali nella gestione di condizioni complesse. Questo studio valuta l'accuratezza predittiva delle principali scale PEWS in oncologia pediatrica, focalizzandosi sull'identificazione del deterioramento clinico e sulla previsione di trasferimenti non pianificati in terapia intensiva.

Metodi: È stata eseguita una revisione narrativa per identificare studi sull'uso dei PEWS in onco-ematologia pediatrica e trapianto di cellule staminali, pubblicati tra il 2013 e il 2023, seguendo le linee guida PRISMA. Sono stati inclusi studi in lingua inglese che valutavano l'impatto dei PEWS su trasferimenti non pianificati in terapia intensiva, arresto cardiaco e mortalità. Sono stati esclusi studi non in lingua inglese e quelli che non soddisfacevano i criteri specificati.

Risultati: Dei 3084 studi identificati, sette sono stati inclusi nell'analisi finale. Un diagramma di flusso PRISMA ha illustrato il processo di selezione. Bedside PEWS, Brighton PEWS, Hamilton EWS e PRISM dimostrano una buona capacità predittiva nel rilevare il deterioramento clinico. L'area sotto la curva ROC era 0,82 per Bedside PEWS, 0,81 per Brighton PEWS, 0,79 per Hamilton EWS e 0,77 per PRISM, indicando una ragionevole accuratezza predittiva.

Discussione: Le scale PEWS hanno mostrato elevata

sensibilità (74%-94%), specificità (88%-99%) e AUC complessiva superiore a 0,83. L'importanza di valutare tempestivamente il paziente pediatrico con un punteggio PEWS elevato è evidenziata dalla capacità di queste scale di riconoscere precocemente il deterioramento critico, permettendo la previsione e l'anticipazione di ricoveri non pianificati in terapia intensiva.

Conclusioni: Bedside PEWS, Brighton PEWS, Hamilton EWS e PRISM mostrano una promettente capacità predittiva. Aggiustamenti alle soglie di allarme potrebbero migliorare le prestazioni di questi strumenti. È necessaria una ricerca prospettica e comparativa su larga scala per convalidare questi risultati in diverse condizioni oncologiche e regimi terapeutici.

CO06 INF

RETE ONCOEMATOLOGICA PEDIATRICA DEL PIEMONTE E VALLE D'AOSTA: SURVEY SUL VISSUTO E SULLE ESIGENZE FORMATIVE DEGLI INFERMIERI PEDIATRICI NEI CENTRI HUB E SPOKE

R.L. Raviolo¹, A. Bergadano¹, F. Resente², S. Vigna², G. Zucchetti²

¹Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubbliche e Pediatriche, Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica, Torino, ²Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione: La rete oncoematologica pediatrica del Piemonte e Valle d'Aosta è organizzata secondo un modello Hub-e-Spoke, per venire incontro alle esigenze di bambini e famiglie presenti su tutto il territorio. Questo studio ha come obiettivo quello di descriverne il funzionamento dal punto di vista infermieristico, evidenziare il percepito degli infermieri rispetto al senso di appartenenza alla rete, le esigenze formative e gli eventuali suggerimenti migliorativi rispetto al funzionamento della rete stessa.

Materiali e Metodi: Lo studio osservazionale trasversale multicentrico ha coinvolto per mezzo di questionari online infermieri e infermieri pediatrici al momento attivi nel centro Hub e nei centri Spoke della rete.

Risultati: Infermieri pediatrici e infermieri del centro Hub e dei centri Spoke sono concordi nella maggiore decentralizzazione delle cure soprattutto nelle fasi dell'off-therapy e follow up. Percepiscono un senso di appartenenza alla rete medio alto nell'Hub e medio basso negli Spoke, soprattutto alcune unità satelliti di primo livello scarsamente attivate. Inoltre, mentre coloro che lavorano nel centro Hub si sentono adeguatamente preparati per la maggior parte delle procedure e attività concernenti il PDTA oncoematologico pediatrico, dai centri Spoke emergono esigenze di formazione in diversi ambiti (procedure diagnostiche specifiche, terapia attiva, gestione CVC, gestione di effetti collaterali e complicanze).

Discussione: La rete è percepita come organizzazione

utile soprattutto per le famiglie. Alcuni spunti di miglioramento proposti sono l'utilizzo di protocolli comuni e la creazione di una documentazione infermieristica condivisa che regoli trasferimenti/dimissioni. Anche l'organizzazione di incontri standard di confronto e il contatto diretto tra infermieri della rete è visto come possibile miglioramento.

CO07 INF

LA TERAPIA YOGA DURANTE IL TRATTAMENTO DEL CANCRO: UN PROGETTO PILOTA NEL PERCORSO DI UMANIZZAZIONE DELLE CURE

F. Giglioli¹, J. Paganelli¹, D. Grasso¹

¹Oncoematologia e TCSE, Aou Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Introduzione: Per medicina integrativa s'intende un'assistenza sanitaria che utilizza tutti gli approcci terapeutici adeguati (convenzionali e non) all'interno di un quadro che si concentra su salute, relazione terapeutica e soggetto nel suo insieme. Partendo dalla convinzione che questa possa rappresentare un supporto alla medicina convenzionale è nata l'idea di un progetto di yoga terapia nel contesto dell'oncoematologia pediatrica.

Obiettivi: Il progetto nasce per raggiungere l'obiettivo di migliorare il benessere psicofisico del paziente riducendo ansia, stress e cercando di ristabilire un rapporto sereno col proprio corpo che durante il percorso di cura va inevitabilmente incontro a cambiamenti molto spesso traumatici.

Materiali e Metodi: Il progetto è stato avviato dopo revisione della letteratura che in ambito pediatrico oncologico si è dimostrata scarsa di evidenze scientifiche validate su larga scala.

Risultati: La combinazione tra diversi fattori quali: curiosità e attenzione verso nuove metodologie di approccio al bambino, letteratura povera di evidenze in ambito pediatrico e supporto di professionisti qualificati per la realizzazione del progetto, ci ha permesso di avviare incontri bisettimanali con pazienti e caregiver in cui praticare l'attività di yoga terapia. Per inserirsi in un percorso più ampio di umanizzazione delle cure.

Conclusioni: La prospettiva futura è certamente quella di dare seguito a questo progetto documentandone i benefici sui nostri piccoli pazienti e proponendoci di avviare un'analisi su scala più ampia sull'utilizzo di tecniche di medicina integrativa tra cui lo yoga.

CO08 INF

IL SUPPORTO NUTRIZIONALE NEI BAMBINI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: SURVEY QUALITATIVA MULTICENTRICA AIEOP-GITMO

G. Cannavò¹, A. Bergadano¹, A. Pucci², F. Resente², F. Fagioli²

¹Università degli Studi di Torino Dipartimento di Scienze

della Sanità Pubblica e Pediatriche Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica, Torino, ²Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione: Le alterazioni dello stato nutrizionale sono prevalenti nei soggetti con patologia oncologica e sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Per limitarle, anche durante il periodo del trapianto si utilizzano supporti nutrizionali (SN) come la nutrizione enterale (NE) e la nutrizione parenterale (NP), entrambi efficaci ma non sempre scelti in base alle necessità del bambino. L'obiettivo dell'elaborato è analizzare le percezioni, le consapevolezze, le conoscenze e le resistenze dei professionisti sanitari nella scelta del tipo di SN nei bambini sottoposti a TCSE.

Materiali e Metodi: Lo studio osservazionale trasversale multicentrico ha coinvolto, tramite focus group telematici, un medico e un infermiere referente per ogni centro trapianto italiano pediatrico afferente a rete AIEOP-GITMO. I dati raccolti sono stati analizzati tramite il metodo di analisi tematica con il supporto del software QDA Miner Lite

Risultati: Sono stati svolti 3 focus group a cui hanno partecipato in totale 12 centri AIEOP-GITMO. La consapevolezza dell'importanza del SN è presente. I centri prediligono la NP perché di facile utilizzo e gestione da parte del personale e maggiormente accettata a livello psicologico e sociale. Scarsamente presente la personalizzazione del SN. Multidisciplinarietà e lavoro d'équipe e comunicazione vengono considerati aspetti vincenti per implementare un proficuo SN. Ostacoli principali alla NE sono il posizionamento del sondino e il difficile bilanciamento elettrolitico. Cultura e abitudine alla NP sono i freni maggiori.

Conclusioni: Lo studio ha permesso di esplorare le motivazioni e le resistenze dietro alla scelta del SN. Ha permesso anche confronto e dialogo tra i vari centri con prospettive di creazione di studi e linee guida condivisi a livello nazionale.

CO09 INF

CONGRUENZE PERCETTIVE DEL DOLORE VALUTATO E RIFERITO NELLA TRIADE GENITORE-BAMBINO-INFERMIERE

G. Scrima¹, F. Lunardi¹

¹Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy

In età pediatrica il dolore è un sintomo frequente e temuto, indipendentemente dalla patologia, dal contesto e dall'età. Oltre a essere un sintomo dannoso, è confermato come un dolore non trattato abbia, in ambito pediatrico, effetti negativi nel breve e lungo termine. Uno studio del 2018 che parla di valutazione del dolore, ha evidenziato come professionisti sanitari valutino il dolore affidandosi ai genitori e ai bambini (61.88%), solamente il 27% utilizza scale di valutazione. Per l'OMS il 25% del dolore viene trattato in pazienti onco-

logici terminali e tra il 15% e 45% trattato nei bambini in triage nonostante l'Italia abbia adottato con la legge n.38/2010, un quadro organico di principi che impegna il sistema a occuparsi di cure palliative e terapia del dolore in tutti gli ambiti assistenziali. Il sanitario che riceve una valutazione dal genitore, ha un valore attendibile, sovrastimato o sottostimato vista la bassa percentuale di trattamento? Possiamo supporre che il dolore sia poco trattato nei bambini perché la valutazione sanitaria è divergente da quella genitore-bambino? La letteratura risponde con numerosi studi, uno di questi pubblicato nel 2022 in Arabia Saudita per dimostrare quanto il fenomeno sia esteso, ci mostra come il personale infermieristico sebbene utilizzando sia la Scala NRS che VAS, sottostimavano l'intensità del dolore dei pazienti. Un ulteriore studio condotto in Polonia nel 2022 in pronto soccorso pediatrico coinvolgendo bambini, genitori e infermieri ha valutato il dolore non procedurale concludendo lo studio dicendo *"rispetto ai pazienti e ai loro genitori, gli infermieri tendono ad assegnare punteggi del dolore più bassi ai bambini"*. Tenuto presente questo, è fondamentale trovare una risposta al dolore pediatrico in maniera attenta e adeguata cercando di essere obiettivi in quanto professionisti e utilizzare strumenti validati e riconosciuti.

CO10 INF

GRADO DI AWARENESS DI ADOLESCENTI E GENITORI DI PAZIENTI PEDIATRICI IN RICERCA CLINICA ONCOEMATOLOGICA - PROGETTO RAAP

F. Resente¹, G. Rocca¹, G. Zucchetti¹, P. Quarello¹, E. De Luna¹, L. Penolazzi¹, V. Facciolo¹, M. Basirico¹, N. Bertorello¹, C. Cagnazzo¹, F. Fagioli¹

¹AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, OIRM, Torino, Italy

Razionale: L'efficacia dei nuovi trattamenti oncologici viene confermata tramite trials clinici, tuttavia il problema dello scarso accrual rimane attuale, soprattutto in ambito pediatrico. Si evidenziano tre principali ostacoli all'arruolamento: modalità di interazione del personale clinico, scarsa consapevolezza del paziente e comunicazione inefficace. Basandosi sui risultati di due studi italiani condotti sugli adulti, il nostro progetto, che si configura come un'indagine pilota presso l'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, mira a investigare la consapevolezza degli adolescenti e dei genitori di pazienti pediatrici riguardo la sperimentazione clinica, la comprensione del consenso informato e la capacità di analisi critica delle informazioni trovate online.

Materiali e Metodi: Il questionario per i genitori e gli adolescenti è stato adattato dallo studio ELPIS per la popolazione adulta. L'adattamento è avvenuto attraverso 3 incontri del team multidisciplinare (study coordinator, infermiera di ricerca, medico, psiconcologa) e somministrazione a 6 genitori/pazienti già arruolati in sperimentazioni cliniche per valutarne la facilità di compilazione.

Risultati: In accordo alle modifiche/suggerimenti per-

venuti, sono stati creati due questionari finali (uno per pazienti adolescenti e uno per genitori di pazienti pediatrici). Ogni questionario è suddiviso in quattro sezioni (informazioni generali, ricerca clinica, consenso informato, malattia e internet) e consta di diverse tipologie di domande: risposta multipla e scala likert. Il tempo previsto per la somministrazione è di 15 minuti.

Conclusioni: I feedback ricevuti in fase di validazione dello strumento sembrano suggerire un forte interesse, sia da parte degli operatori che degli utilizzatori. Il nostro team di ricerca sta pertanto lavorando allo sviluppo del progetto pilota, che consiste nel progettare un vero e proprio studio clinico multicentrico che, se approvato dai comitati etici, verrà portato avanti su scala nazionale. I dati saranno utilizzati per migliorare la comunicazione e il processo di consenso informato, sviluppando strategie per aumentare l'inclusione e la partecipazione informata ai trials clinici.

CO11 INF

UTILIZZO DELL'ONCOLOGICAL-PEDIATRIC EARLY WARNING SCORE (O-PEWS) COME STRUMENTO DI IDENTIFICAZIONE PRECOCE DEL DETERIORAMENTO CLINICO DEL PAZIENTE ONCO-EMATOLOGICO PEDIATRICO

D. Tufano¹

¹AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Introduzione: Il paziente pediatrico oncoematologico è per definizione soggetto allo sviluppo di numerose complicanze severe e rischiose per la vita, correlate alla patologia stessa o secondarie al trattamento.

Il ritardo nel riconoscimento di una complicanza, che può beneficiare del trattamento intensivo, può risultare fatale. Si rende indispensabile la realizzazione e l'utilizzo di uno score di allerta precoce adattato al setting clinico ed alla peculiarità del paziente, fondamentale per migliorarne l'outcome.

Obiettivi: Validare l'O-PEWS quale strumento utile all'individuazione tempestiva del peggioramento delle condizioni cliniche del bambino oncoematologico ospedalizzato e standardizzare un algoritmo decisionale sulla base dei punteggi ottenuti, allo scopo di implementarne l'utilizzo e favorire la sinergia multiprofessionale con il team di terapia intensiva.

Materiali e Metodi: Sono stati utilizzati i dati dello studio pilota retrospettivo condotto presso il centro di eccellenza di oncologia ed ematologia pediatrica dell'AOU Meyer IRCCS raccolti da luglio 2008 ad agosto 2015 per evidenziare la capacità dell'O-PEWS di correlarsi con la gravità clinica del paziente. Un'analisi preliminare dei dati ha confermato la superiorità dell'O-PEWS rispetto al PEWS in termini di sensibilità. Questi risultati sono stati poi elaborati per avviare uno studio osservazionale prospettico multicentrico.

Risultati: I dati provenienti dallo studio osservazionale su una corte di 26 pazienti pediatrici oncoematologici in degenza ordinaria che ha fatto esperienza di ricovero in terapia intensiva, ha messo a confronto i punteggi di

PEWS ottenuti ed O-PEWS ricalcolati retrospettivamente all'occorrenza dell'evento critico, evidenziando che il PEWS avrebbe individuato come idonei solo 5 dei 26 casi per cui è stato attivato l'intensivista contro i 21 dell'O-PEWS.

Conclusioni: Il confronto tra i punteggi dei due score di allerta precoce ha evidenziato che l'O-PEWS ha una sensibilità nettamente superiore nell'intercettare il deterioramento clinico del paziente pediatrico oncoematologico e la sua necessità di trasferimento in terapia intensiva.

CO12 INF

GESTIONE INFERMIERISTICA DEL MONITORAGGIO DELLA PRESSIONE INTRACRANICA (PIC) NEL CONTESTO DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO AD INFUSIONE DI CELLULE CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T (CAR-T) IN PEDIATRIA

M. Mampieri¹, F. Perigli¹, M. Amicucci¹, A. Ripà¹, I. Ciaralli¹, A. Carai¹, A. Mastronuzzi¹

¹Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Background: La Pressione Intracranica (PIC) è un parametro basilare per il monitoraggio del paziente con patologia del Sistema Nervoso Centrale (SNC) ed ha rilevante importanza sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico.¹

Possibili effetti legati all'infusione di cellule Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T), quali Sindrome da Rilascio Citochinico (CRS), Neurotossicità CAR-T correlata, Neurotossicità legata all'infiammazione tumorale (TIAN), provocano un coinvolgimento neurologico, come precedentemente osservato in pazienti pediatrici trattati per altre indicazioni terapeutiche.

Metodi: L'utilizzo di un dispositivo impiantabile nel parenchima cerebrale permette il monitoraggio della PIC nei pazienti pediatrici affetti da neoplasie del SNC in trattamento con cellule CAR-T. In particolare, un sensore impiantabile passivo, un lettore telemetrico attivo e un'unità di archiviazione portatile consentono la lettura in tempo reale di questo parametro neurologico. Il sensore viene impiantato dal neurochirurgo ma è gestito ed utilizzato dal personale infermieristico.

Risultati: Sdescriviamo la nostra esperienza infermieristica in oncologia prendendo in considerazione pazienti pediatrici con tumori del SNC in trattamento con terapia CAR-T, in particolare viene descritto l'utilizzo di tale tecnologia.

Conclusioni: La rilevazione telemetrica della PIC, con la metodologia descritta, è già utilizzata nel paziente pediatrico con diagnosi di idrocefalo, ipertensione endocranica idiopatica e cisti subaracnoidea, e ha dato ottimi risultati in quanto ha permesso la riduzione del numero di procedure invasive in una categoria di pazienti fragili.

L'impianto del sensore telemetrico nel sottocute rende possibile la ripetuta misurazione della PIC in maniera indolore e rapida per il paziente.

Il personale infermieristico, adeguatamente formato ed esperto in tale gestione, può fare la differenza e migliorare la qualità dell'assistenza.

Bibliografia

- 1) Olson DM, Batjer HH, Abdulkadir K, Hall CE. Measuring and monitoring ICP in Neurocritical Care: results from a national practice survey. *Neurocrit Care*. 2014 Feb;20(1):15-20. doi: 10.1007/s12028-013-9847-9. PMID: 23839709.

CO13 INF

TERAPIE GENICHE NELLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI: UN NUOVO PERCORSO MULTIPROFESSIONALE

V. De Cecco¹, I. Ciaralli¹

¹Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Introduzione: Le patologie autoimmuni sistemiche colpiscono il sistema immunitario, e sono invalidanti. L'organismo produce autoanticorpi che attaccano i tessuti sani. Tali patologie: lupus eritematoso sistemico e dermatomiosite, artrite reumatoide, vasculiti, sono trattate con immunosoppressione e agenti anticorpi bloccanti (Rituximab) o con auto trapianto o trapianto allogenico emopoietico. La terapia farmacologica non guarisce definitivamente, ha effetti collaterali. Il trapianto ha rischi a breve e lungo termine e tassi di mortalità correlati. A tal proposito, il nostro centro ha deciso di sperimentare terapie cellulari per casi refrattari alle terapie tradizionali. Le terapie CAR-T anti CD 19 utilizzano il recettore dell'antigene CAR per neutralizzare i singoli cloni di cellule B che producono autoanticorpi specifici o ne smorzano la loro attività. In questo lavoro si vuole affrontare il management dal punto di vista infermieristico delle complicanze note del trattamento con terapia CAR-T e le peculiarità della gestione delle complicanze correlate alla patologia stessa, coinvolgendo più ambiti specialistici.

Metodi: Abbiamo trattato due pazienti con LES e 1 paziente con dermatomiosite utilizzando prodotto CAR anti CD 19 ad uso non ripetitivo autologo, osservato l'evoluzione clinica e raccolto i dati, individuando precocemente segni, sintomi e manifestazioni, tramite la documentazione clinica. Abbiamo descritto l'esperienza di collaborazione infermieristica con il team multiprofessionale, il casemanager nella gestione del percorso terapeutico dei pazienti ricoverati.

Risultati: I casi trattati, beneficiano del trattamento in modo positivo, con scomparsa dei sintomi comuni della patologia cronica, liberi da immunosoppressori, con indici di espressione di malattia ridotti. L'infermiere esperto ha unificato i processi, ruolo percepito determinante da parte dell'organizzazione e modello da seguire in futuro.

Conclusioni: I casi trattati, seppur esigui, evidenziano un miglioramento clinico. La multi professionalità e la gestione infermieristica di percorsi così complessi rendono il management più fluido e permette di ottenere il massimo risultato terapeutico per il paziente e la sua famiglia.

CO14 INF**PERCORSO CLINICO DI TERAPIA GENICA, IL RUOLO DEGLI INFERMIERI DI RICERCA CLINICA NEL SUPPORTARE, CURARE PAZIENTI E FAMIGLIE DALLA DIAGNOSI AL FOLLOW-UP**

M. Sangalli¹, S. Darin¹, F. Frascchetta¹, M. Casiraghi¹, A. Aiuti¹, V. Calbi¹, F. Fumagalli¹, M.E. Bernardo¹, M.P. Cicalese¹, M. Migliavacca¹, C. Fossati¹, M. Facchini¹, A. Bergami¹, A. Corti¹, C. Caputo¹, F. Ciotti¹, M. Frascchini¹, M. Sarzana¹, S. Scarparo¹, C. Puricelli¹

¹*Immunoeematologia Pediatrica/ San Raffaele Telethon Institute For Gene Therapy Sr-Tiget, Milano, Italy*

Il team dell'immunoeematologia pediatrica dell'Istituto Telethon per la terapia genica dell'Ospedale San Raffaele di Milano comprende 4 infermieri di ricerca che assistono pazienti affetti da Wiskott-Aldrich, ADA-SCID, MLD, MPS1, BTHAL dalla diagnosi, alla Terapia Genica e nei Follow-Up. L'infermiere di ricerca, in possesso delle conoscenze GCP e procedure di trapianto, cuce come un sarto il percorso del paziente programmando valutazioni diagnostiche, strumentali e di educazione sanitaria per garantire assistenza standardizzata ma unica verso ciascun paziente.

Scopo: Garantire aderenza dei pazienti ai follow-up pianificati, valutare i parametri di sicurezza dei pazienti e raccogliere i dati per dimostrare l'efficacia del trattamento.

Metodi: CRN sono parte del programma "Come A Casa" team multidisciplinare composto da Care coordinator, Caregiver, psicologhe e mediatori che facilitano l'accesso alla Terapia Genica rimuovendo problemi di diversa natura.

Risultati: I dati raccolti nel periodo dal 2013 al 2023 mostrano: 71 pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche, 23 uso compassionevole + uso non ripetitivo, 25 con farmaco approvato ADASCIID + 5 MLD + 3 legge 648 WAS. Il numero totale di follow-up di pazienti trattati con terapia genica attesi era pari a 1057 e il numero di follow-up in presenza è pari a 765 (72%). I dati raccolti non includono le visite a distanza, avvenute in periodo COVID (2020). La durata dei follow up varia da 3 a 10 giorni, a seconda dell'indicazione del protocollo (per pazienti trattati con farmaci sperimentali) o delle linee guida interne (per pazienti trattati con farmaco approvato).

Conclusioni: L'infermiere di ricerca è parte attiva della sperimentazione clinica garantendo il rispetto della sicurezza dei pazienti, coordinando ogni attività, gestendo i campioni e i dati raccolti.

Costruisce con le famiglie un rapporto di fiducia assicurando un'ulteriore motivazione per l'aderenza ai follow-up.

CO15 INF**DALL'IMPIANTO ALLA RIMOZIONE: UNO STRUMENTO PER LA MONITORIZZAZIONE DEI CVC IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**

P. Chialvo¹, A. Calò², B. Molteni¹, F. Fagioli²

¹*SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ²Università degli Studi di Torino, Italy*

Introduzione: In Oncoematologia Pediatrica l'impiego di Cateteri Venosi Centrali (CVC) è di fondamentale importanza. Tuttavia, la gestione su lungo termine da parte di differenti professionisti con approcci diversificati potrebbe aumentare il rischio di complicanze associate. L'utilizzo di adeguati strumenti condivisi di monitoraggio può ridurre l'incidenza delle complicanze e supportare gli operatori nella corretta gestione.

Obiettivi: Elaborare uno strumento condiviso per il monitoraggio del CVC, in termini di funzionalità e gestione dell'*exit site*, nei pazienti affetti da patologia oncoematologica.

Metodi: In seguito ad una revisione della letteratura scientifica, all'analisi delle linee guida nazionali ed internazionali è avvenuta la progettazione della bozza dello strumento, la quale è stata analizzata dal personale infermieristico della Struttura Complessa Oncoematologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, tramite l'utilizzo di questionari di analisi e correzione.

Risultati: Sono stati creati quattro supporti cartacei distinti, differenziati in base alla tipologia di CVC. Includono una sezione introduttiva con i dati del paziente e del CVC, una sezione educativa per il paziente e *caregiver*, consigli per la gestione a domicilio, le schede di monitoraggio e gestione, la rimozione del CVC e i contatti del Centro.

Conclusioni: I libretti elaborati promuovono un monitoraggio costante e condiviso dei CVC, aiutando a intercettare precocemente le complicanze. Inoltre, la condivisione dello strumento con il paziente e il *caregiver*, contestualmente ad un momento educativo, promuove il coinvolgimento attivo della famiglia nel processo di cura.

CO16 INF**"VA BENE, MA NON LO DICIAMO A LUCA..." UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA PER SUPPORTARE IL GENITORE NEL COINVOLGERE IL BAMBINO AFFETTO DA PATOLOGIA ONCO-EMATOLOGICA NEL PROCESSO DECISIONALE E DI CURA**

A. Zanarotto¹, A. Taylor¹, A. Castagna¹, F. Zeni¹

¹*UOC Oncoematologia Pediatrica e TCSE, Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italy*

Background: I genitori spesso tentano di proteggere i propri figli da informazioni prognostiche angoscianti; gli operatori di oncoematologia pediatrica a volte seguono tale richiesta, ritenendo che l'informazione ostacolerebbe la coesione e la struttura familiare. Teoricamente questi professionisti dovrebbero attenersi alla legislazione, alla

morale, all'etica e al mantenimento dell'alleanza col genitore, ma a volte non è facile garantire tale equilibrio. Nella nostra pratica clinica ci siamo scontrati con questa problematica, per questo abbiamo deciso di condurre una revisione della letteratura.

Obiettivi: Identificare le barriere che influiscono nella comunicazione delle informazioni cliniche tra genitori-bambino-operatori sanitari e individuare le strategie che l'operatore può utilizzare coi genitori per promuovere la partecipazione del bambino al processo decisionale e di cura.

Metodi: È stata condotta una revisione della letteratura da aprile a giugno 2024. Sono stati ricercati studi pubblicati dal 2014 al 2024 sulle seguenti fonti: Pubmed, Ovid, PsychInfo, Cochrane, Medline, CINAHL e Google Scholar. Sono stati individuati 1946 studi. Dopo la rimozione dei duplicati e la lettura di titolo e abstract sono stati identificati 22 studi pertinenti.

Risultati: Dalla revisione della letteratura è emerso che la divulgazione di informazioni prognostiche ai bambini non necessariamente destabilizza la famiglia in misura maggiore rispetto alla non divulgazione. Molti studi hanno riportato la difficoltà degli operatori a rifiutare i desideri dei genitori, temendo di destabilizzare l'unità familiare. Per questo, dovrebbero richiedere una consulenza etica e coinvolgere nel team assistenziale altri professionisti (psico-oncologi, assistenti sociali).

Conclusioni: La legislazione è molto chiara sui diritti del bambino e i doveri dell'operatore, ma mancano delle linee guida a supporto di chi deve affrontare il dilemma etico della non informazione al bambino malato. Le raccomandazioni sono di parlare ai bambini per migliorare la cooperazione e l'aderenza al trattamento; i genitori possono assumere il ruolo di mediatori, ma necessitano di supporto in questo delicato compito.

CO17 INF

GESTIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DOMICILIARE NEL PAZIENTE DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA CON TMO: "WE CARE", UN PERCORSO CONDIVISO A GARANZIA DELLA SICUREZZA E DELLA CONTINUITÀ DELLE CURE.

V. Massetti¹, V. Cosma¹, C. Cruzolin², V. Gonzi², M. Tegon², E. Mastrodicasa¹, A. D'Arpino²

¹SC Oncoematologia Pediatrica con TCSE, Azienda Ospedaliera di Perugia, ²SS. Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Perugia, Italy

Background: La terapia domiciliare dei pazienti oncoematologici e post-trapianto è complessa e di lunga durata. Nella nostra realtà non sono presenti procedure per la gestione domiciliare della terapia immunosoppressiva e di supporto. La sicurezza dei pazienti e la riduzione degli errori nella somministrazione rappresentano una priorità dell'assistenza.

Scopo: "We Care" è un progetto finalizzato a fornire una corretta informazione ed educazione sulle modalità di

manipolazione e somministrazione della terapia, attraverso l'inserimento del farmacista clinico nel team multidisciplinare dell'unità operativa. L'obiettivo è fornire supporto a sanitari, pazienti e caregivers; aumentare la consapevolezza e l'autonomia nella somministrazione; ridurre rischi, errori e complicanze.

Materiali e Metodi: Durante il ricovero, training e osservazione del caregiver, sulle procedure di corretta manipolazione e somministrazione della terapia e riconoscimento di eventuali reazioni avverse. Utilizzo di contenitori e istruzioni con immagini, per ridurre le barriere linguistiche o analfabetismo. Supporto del mediatore culturale, per una comunicazione e osservazione continua.

Risultati: Da novembre 2023 sono stati presi in carico tutti i pazienti e caregivers dimessi, evidenziando le criticità e le necessità per età e posologia dei farmaci. Sono state effettuate revisioni collegiali periodiche, valutando possibili variazioni e strategie da adattare ai singoli casi. Particolare attenzione ai pazienti di origine straniera (per barriere linguistiche e culturali), ad eventuali problematiche per approvvigionamento dei farmaci e quindi a creare un contatto diretto tra il farmacista ospedaliero e le farmacie territoriali per garantire un punto di riferimento ai caregivers.

Conclusioni: Con il supporto del team multidisciplinare ed il progetto "We care" si raggiunge un miglioramento nella gestione della terapia a domicilio, una maggiore consapevolezza e compliance con riduzione dei rischi, attraverso una collaborazione fluida e dinamica. Il progetto futuro è quello di creare una procedura, comprensiva di training e informazioni in diversi formati e lingue, per ottimizzare la gestione della terapia domiciliare.

CO18 INF

IL RUOLO DELL'INFERMIERE PEDIATRICO IN AMBITO RIABILITATIVO: INDICAZIONI A SUPPORTO DELL'ASSISTENZA SULLA MOVIMENTAZIONE MANUALE DEL PAZIENTE AFFETTO DA TUMORE OSSEO MALIGNO IN ETÀ EVOLUTIVA SOTTOPOSTO A CHIRURGIA ORTOPEDICA NELLA FASE POST-ACUTA

A. Tisone¹, P. Chialvo², D. Marino³, P. Imazio⁴, F. Fagioli³

¹Associazione UGI ODV, Unione Genitori Italiani contro il tumore dei bambini, Torino, ²SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ³Università degli Studi di Torino, Torino, ⁴SC Medicina Fisica e Riabilitazione U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

I pazienti oncologici in età evolutiva affetti da tumore osseo maligno, osteosarcoma e sarcoma di Ewing, presentano bisogni riabilitativi specifici durante tutto il percorso di cura e nella fase successiva alle terapie oncologiche e ortopediche. Gli interventi di chirurgia ortopedica proposti a questi pazienti pediatrici possono

essere di due tipologie: conservativo, con mantenimento nella fase acuta e post-acuta di valve gessate o tutori articolati, o demolitivo, con prescrizione di protesi di arto. Indipendentemente dal tipo di intervento si identificano quattro principali fasi del percorso riabilitativo: pre-chirurgica, acuta, post-acuta e cronica. La fase post-acuta risulta essere particolarmente delicata e necessita della presa in carico riabilitativa multidisciplinare attraverso un intervento coadiuvato e condiviso tra il fisioterapista, per il monitoraggio e la rilevazione di parametri fisici e motori del paziente fragile, e il team infermieristico pediatrico, riferimento dell'assistenza sui bisogni a 360° per una presa in carico continuativa del paziente. L'obiettivo del progetto realizzato presso la S.C. Oncoematologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino è di fornire e condividere con l'equipe infermieristica delle indicazioni Evidence-Based circa la movimentazione del paziente pediatrico, individualizzata sulla specifica patologia oncologica ortopedica, identificando le diverse tecniche con cui queste devono essere svolte. Il documento finale, elaborato dopo revisione della letteratura scientifica da parte di un *panel* di esperti (medico oncologo, medico fisiatra, medico chirurgo-ortopedico, fisioterapista e infermiere pediatrico), è suddiviso in quattro aree: allineamento posturale e spostamenti a letto, passaggi posturali, trasferimenti da letto, mantenimento della stazione eretta e deambulazione. Per ciascuna area di movimentazione vengono descritte le indicazioni riabilitative mirate a soddisfare i bisogni primari, declinate sulle condizioni cliniche del paziente portatore di sistemi ortopedici o amputato.

CO19 INF

END OF LIFE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

A. Mastria¹, V. Viviani², M. Crotti Partel³, M. Amicucci⁴, M. Canesi⁵, M. Martinato⁶

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica - TCSE e Terapia Genica, Azienda Ospedale Università Padova, ²Clinica di Oncoematologia Pediatrica - TCSE e Terapia Genica - Azienda Ospedale Università Padova, ³Direttore del CdL in Infermieristica - Università degli Studi di Brescia, ⁴Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, terapia

cellulare e terapia genica, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁵Pediatria Fondazione IRCSS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁶Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Scienze Cardio - Toraco - Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova, Italy

La gestione del fine vita richiede un impegno psicologico e spirituale, e l'atteggiamento dei professionisti sanitari verso la morte può influenzare direttamente la qualità dell'assistenza fornita (Barnett *et al.*). Sebbene la percentuale di sopravvivenza in oncoematologia pediatrica sia migliorata negli ultimi anni, circa il 25% di questi pazienti muore (Howlader *et al.*). Indagare, dunque, la percezione del personale sanitario rispetto ai diritti del bambino morente e conoscere il loro punto di vista rispetto all'aderenza a tali diritti durante la fase di terminalità, è servito a comprendere meglio la realtà dei centri AIEOP. Lo strumento dello studio di Lazzarin *et al* è stato modificato da 4 esperti e 39 professionisti hanno partecipato alla fase di validazione dei contenuti. Ad una parte sociodemografica seguivano 21 domande volte a valutare il grado di accordo/disaccordo attraverso una scala analogica visuale. La raccolta dati, in forma anonima e autocompilabile, è avvenuta tra Dicembre 2023 e Giugno 2024 su piattaforma REDCap. Tutti i soci sono stati raggiunti a mezzo mail. I risultati preliminari su 421 soggetti (campione stimato 591 soggetti Hp:50%; IC 95%; RR 65) rivelano che il 58.5% dei professionisti non è supportato da un programma psicologico, che il 34.4 % non pianifica discussioni multidisciplinari sul piano avanzato di cura e che il 36,7% prova disagio ad assistere il bambino e la sua famiglia in fase di terminalità. Situazioni di sproporzioni terapeutiche/interventi inutili o di abbandono terapeutico, sono percepite da più della metà dei partecipanti. Benché la letteratura dimostri notevoli vantaggi derivanti dall'attivazione precoce delle simultaneous care, l'integrazione tra team di cure palliative e di oncoematologia pediatrica avviene con ritardo (Melenkamp *et al.*). Incentivare la formazione specialistica e favorire la nascita di percorsi condivisi con l'equipe di cure palliative potrebbe migliorare la percezione dei professionisti operanti nei centri AIEOP rispetto alle cure del fine vita.



INFERMIERI - Poster

P-INF1

LE CURE DOMICILIARI NEI CENTRI AIEOP

R. Ongaro¹, M. Amicucci², V. Viviani¹, M. Crotti Partel³, S. Macchi⁴, A. Mastria¹

¹Azienda Ospedale-Università, Padova, ²Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Direttore Corso di laurea in Infermieristica, Università degli Studi di Brescia, ⁴Istituto nazionale dei tumori, Milano, Italy

L'ospedalizzazione può influenzare negativamente lo sviluppo sociale, emotivo ed educativo del paziente pediatrico. Curare a domicilio consente invece di rimanere in un ambiente confortevole, di ridurre l'esposizione alle infezioni nosocomiali e di aumentare la soddisfazione del caregiver. Nonostante, quindi, l'ospedale rimanga il punto di riferimento per le cure intensive, l'assistenza domiciliare rappresenta un modello valido per minimizzare l'impatto negativo della malattia nella quotidianità (Jibb 2021; De Zen 2021). Obiettivo di questo studio era descrivere i servizi domiciliari specialistici forniti nella realtà oncoematologica italiana. Ai referenti infermieristici dei 47 centri della rete AIEOP è stato sottoposto un questionario contenente 17 domande a risposta multipla, strutturato in collaborazione con il comitato scientifico del GdL Infermieristico AIEOP. La raccolta dati è stata effettuata utilizzando lo strumento Google Moduli tra Marzo e Luglio 2022 (Fase 1). I 13 centri con un servizio di cure domiciliari attivo, sono stati interrogati nuovamente a Marzo 2023 (Fase 2) per verificare l'utilizzo di uno strumento specifico per la presa in carico territoriale. Il progetto è stato autorizzato dal Consiglio Direttivo di AIEOP. Con un tasso di risposta del 70,2% (fase 1), quasi la totalità dei centri concordava sull'utilità dell'assistenza domiciliare per migliorare la qualità di vita del bambino, tuttavia solo il 39,4% dichiarava di avere un servizio di assistenza domiciliare attivo. Di questi, il 53,8% gestiva l'assistenza domiciliare specialistica con personale ospedaliero, mentre il 38,5% attraverso il distretto territoriale. I servizi erogati a

domicilio comprendevano: il prelievo ematico (100%), la gestione del catetere venoso centrale (100%), le cure di fine vita (61,5%). Nella FASE 2 (RR 76,9%), il 90% dei centri dichiarava di non utilizzare uno strumento specifico per la presa in carico domiciliare. Risulta indicato quindi potenziare l'ospedalizzazione domiciliare e strutturare uno strumento per la presa in carico dei bisogni del paziente pediatrico oncoematologico.

P-INF2

ADOLESCENTI E MUSICOTERAPIA NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI: UNA REVISIONE NARRATIVA.

S. Calza¹, A. Traverso¹, R. Lecca¹, S. Bianchi¹, G. Ottonello¹, N. Dasso¹, S. Rossi¹, R. Da Rin Della Mora¹, G. Minniti¹, N. Casteni¹, N. Nicolini¹, F. Tappino¹, S. Scelsi¹

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Il trapianto di cellule staminali costituisce una sfida multidimensionale per gli adolescenti, coinvolgendo aspetti fisici ed emotivi. In questo contesto, la professione infermieristica gioca un ruolo cruciale nell'integrazione della musicoterapia nell'assistenza ai pazienti adolescenti. Questa revisione analizza criticamente le evidenze scientifiche sull'efficacia della musicoterapia nell'ambito del trapianto di cellule staminali in adolescenti.

Metodi: Una revisione narrativa è stata eseguita utilizzando il Sistema Bibliosan (PubMed, Scopus, Cinhal e Web of Science). Una stringa di ricerca è stata formulata combinando le parole chiave "Music Therapy", "Stem-cell transplantation", "Adolescents", "Young adults". I criteri di inclusione seguivano gli standard Prisma del 2020, considerando pazienti adolescenti affetti da patologie emato-oncologiche, sottoposti a trapianto di cellule staminali, in lingua italiana o inglese, senza limiti temporali.

Risultati: Quattro studi soddisfacevano i criteri di inclusione. L'analisi evidenzia un consenso unanime sull'efficacia della terapia musicale nel migliorare il benessere emotivo degli adolescenti dopo il trapianto. Gli studi selezionati indicano una significativa riduzione dell'ansia, un miglioramento nella gestione dello stress, un aumento del supporto emotivo attraverso l'integrazione della musica nel percorso di cura.

Conclusioni: Si conferma il ruolo complementare della terapia musicale nel trattamento degli adolescenti sottoposti a trapianto di midollo osseo. Le evidenze raccolte sostengono che la musica possa contribuire significativamente all'adattamento psicologico di questi pazienti. Implicazioni per la professione: I risultati evidenziati sottolineano l'urgenza di integrare la terapia musicale nei protocolli di cura standard per gli adolescenti affrontanti un trapianto di midollo osseo. Tale integrazione può offrire un supporto psicologico mirato, migliorando così la qualità complessiva dell'esperienza clinica di questi pazienti. Gli infermieri possono facilitare l'uso efficace della musicoterapia, selezionando interventi mirati, facilitando l'accesso alle sessioni e valutando l'impatto della musica sul benessere emotivo dei pazienti. Questo coinvolgimento potrebbe migliorare la qualità della cura, arricchire la pratica infermieristica con un approccio più centrato sul paziente.

P-INF3

ANTIBIOTIC LOCK THERAPY PER SALVARE I CATETERI VENOSI CENTRALI DALLE INFEZIONI CATETERE CORRELATE. ISTRUZIONE OPERATIVA DALLA REVISIONE DELLA LETTERATURA

C. Baldassarri¹, M. D'Alonzo², P. Coccia¹

¹Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona, ²Radiologia Ospedale San Liberatore, Atri, Italy

Introduzione: Nell'ambito dell'oncologia pediatrica i cateteri venosi centrali rappresentano un'importante risorsa per la somministrazione delle molteplici terapie. Tuttavia l'uso continuativo di tali dispositivi aumenta il rischio di sviluppare infezioni catetere-correlate (CRBSI). La rimozione di un catetere infetto ed il posizionamento di uno nuovo è una procedura che richiede l'impiego di ingenti risorse. Tentare di "salvare" il CVC dalla rimozione provando a decontaminarlo è un obiettivo auspicabile tramite alcune tecniche come l'Antibiotic Lock Therapy (ALT) che prevede l'instillazione nel lume del catetere di una soluzione antibiotica.

Obiettivi: Implementare una istruzione operativa per la gestione dell'Antibiotic Lock Therapy in Onco-ematologia Pediatrica dell'Ospedale "Salesi" di Ancona.

Materiali e Metodi: È stata effettuata una revisione della letteratura scientifica utilizzando le banche dati Pubmed, Google Scholar, Cochrane Database, inserendo le parole chiave "CVC lock therapy", "bloodstream infections", "lock cvc in pediatrics", "linee guida delle CRBSI in

pediatria", "lock therapy with heparin". Sono stati esaminati: linee guida, revisioni sistematiche, trials clinici randomizzati, studi comparativi, in lingua inglese ed italiana. Sono stati consultati anche i siti dell'AIEOP, del GAVePed e del GAVeCeLT e le procedure interne dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche. Il protocollo si divide in diverse parti: scopo e campo di applicazione del protocollo, destinatari, materiali e metodi, risultati, istruzioni operative, bibliografia, distribuzione e conservazione del documento.

Risultati e Discussione: Con i dati ottenuti sono state costruite tabelle di sintesi per ciascun argomento approfondito. Sulla base di esse sono state elaborate delle nuove modalità operative indicanti quali antibiotici usare, a quale concentrazione, come allestirli e somministrarli e le tempistiche da rispettare per eseguire l'ALT e le emocolture di controllo.

Conclusioni: È stata redatta l'"Istruzione Operativa: Antibiotic Lock Therapy in Oncoematologia Pediatrica" e condivisa con tutta l'equipe medico-infermieristica del Centro.

P-INF4

CASE REPORT, TRATTAMENTO DELLA MUCOSITE DEL CAVO ORALE DI GRADO SEVERO IN UN BAMBINO SOTTOPOSTO A TCSE: TRATTAMENTO TOPICO CON PLATELET-RICH PLASMA (PRP), STRATEGIE MULTIDISCIPLINARI CONGIUNTE.

F. Paparozzi¹, V. De Cecco¹, I. Ciaralli¹

¹Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Introduzione: Le mucositi al cavo orale nel bambino oncoematologico sottoposto a TCSE sono una complicanza severa, altamente invalidante che espone il bambino a ulteriori complicanze infettive che possono essere letali. Il Bambino è impossibilitato ad alimentarsi e bere per diversi giorni, associato a deperimento fisico, depressione e dolore urente. Inoltre deve essere sottoposto a terapia trasfusionale over routine a causa del sanguinamento delle lesioni.

Metodi: Nonostante il management infermieristico con scarso risultato, è stato richiesto un intervento di valutazione del chirurgo plastico e del medico trasfusionista con applicazione locale del gel piastrinico omologo e utilizzo dell'apposito *device* vaporizzante.

Obiettivi: Descrivere l'attività di management, educazione sanitaria e valutazione intrapresa dall'equipe infermieristica in collaborazione con il chirurgo plastico e il medico trasfusionista, come intervento risolutivo di buona pratica clinica ed alta expertise.

Risultati: A 24 ore dall'applicazione del gel si notava miglioramento clinico e riduzione dell'edema e sanguinamento. Con recupero successivo, circa una settimana, dell'alimentazione e benessere del ragazzo.

Conclusioni: La nostra esperienza ci suggerisce un implemento di questa tecnica, esaltando la strategia di collaborazione e strutturando in modo ottimale gli interventi di tutti i professionisti, sperando possa essere utile in futuro.

P-INF5**CENSIMENTO DEI CLINICAL TRIAL NURSES (CTN) NEI CENTRI DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA ED ONCOLOGIA PEDIATRICA (AIEOP): UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO**

F. Resente¹, M. Piazzalunga², A. Bergadano³, D. Botta⁴, M. Canesi², M. Crotti Partel⁵, V. Facciolo¹, M. Mampieri⁶, E. Rostagno⁷, V. Sansone⁸, I. Dall'Oglio⁹, M. Amicucci⁶

¹AOU Città della Salute e della Scienza Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino, ²Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche Corso di Laurea in Infermieristica Università degli Studi di Torino, Torino, ⁴Ospedale SS Annunziata Savigliano AslCnI, Savigliano, ⁵Corso di Laurea in Infermieristica ASST Spedali Civili di Brescia Università degli Studi di Brescia, ⁶IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁷Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, ⁸Dipartimento di Medicina Sperimentale Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, ⁹IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italy

Background: Dato l'aumento in numero e complessità dei trial clinici in ambito oncoematologico, è necessario che all'interno dei team di ricerca clinica sia prevista la figura del Clinical Trial Nurse (CTN). In Italia, solo la Determina AIFA 809/2015 fornisce una definizione, seppur sommaria, del ruolo del CTN. Questo vuoto normativo ha generato disomogeneità attorno a questa figura.

Scopo: Descrivere il numero e le attività svolte dai Clinical Trial Nurses presenti nei centri dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP).

Materiali e Metodi: Studio multicentrico osservazionale descrittivo basato su dati raccolti mediante questionario elettronico.

Risultati: 13 dei 28 centri AIEOP rispondenti hanno dichiarato di avere il CTN all'interno del proprio team. Nell'85% dei centri, il numero di CTN va da 1 a 3; nel 15%, tutto lo staff infermieristico ricopre questo ruolo. I requisiti minimi maggiormente richiesti per poter ricoprire il ruolo di CTN sono: possedere l'attestato Good Clinical Practice, avere la certificazione sulla formazione per il supporto immediato delle funzioni vitali e un'esperienza lavorativa di durata variabile. Il 70% dei CTN ha formazione post base, ma solo il 31% in ambito di ricerca clinica. Il 92% dei CTN si occupa dell'assistenza infermieristica del paziente arruolato agli studi, compresa la gestione degli eventi avversi e l'educazione terapeutica. In percentuale minore, a seconda dell'attività, i CTN sono attivamente coinvolti anche negli aspetti più specifici del trial come: gestione del farmaco sperimentale, segnalazione non conformità, inserimento dati nelle schede raccolta dati, percorso di approvazione della sperimentazione e partecipazione alla Visita

di Inizio Studio.

Conclusioni: È stato possibile ottenere una panoramica sui CTN dei centri AIEOP e sulle attività da loro svolte, dove emerge una grande disomogeneità.

Implicazioni per la pratica: Uniformare le attività dei CTN con la stesura di una Job Description comune per i centri AIEOP.

P-INF6**CONFINI INVISIBILI: COMUNICARE PER CONDIVIDERE!**

A. Ranieri¹, G. Gentile²

¹Ematologia Pediatrica AOU Renato Dulbecco, Catanzaro, ²Pediatria Specialistica e Malattie Rare AOU Renato Dulbecco, Catanzaro, Italy

Un Bambino malato è prima di tutto un bambino, indipendentemente dal proprio background! E' importante che l'assistenza pediatrica abbia un approccio e un'attenzione olistica con finalità il prendersi cura e il conseguente stato di benessere (corpo, mente e spirito). La malattia è un'esperienza che produce un turbamento dello stato psichico e una rottura dell'equilibrio di quella continuità del sé nel tempo e nello spazio. Non esistono ricette per comunicare e fare vivere al meglio la malattia ai bambini anche perché comunicare non significa informare ma condividere insieme il significato di ciò che accade. I bambini hanno bisogno di sapere che noi riconosciamo e appoggiamo le loro speranze e i loro sogni per il futuro. Fondamentale è aiutare i bambini e le loro famiglie a far fronte allo stress e alle avversità uscendo dalla malattia rafforzati psicologicamente, emotivamente e spiritualmente fornendogli le basi per organizzare positivamente le loro vite e le proprie abitudini.

P-INF7**IL PAZIENTE ONCO-EMATOLOGICO PEDIATRICO OSPEDALIZZATO: METODOLOGIE MULTIDISCIPLINARI DI ANALISI PRO-ATTIVA DEI LORO BISOGNI COMPLESSI E GESTIONE PARTECIPATA AL PIANO TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE INDIVIDUALIZZATO**

D. Tufano¹

¹AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Introduzione: Il paziente onco-ematologico pediatrico non ha bisogno solo di cure, ma di rimanere bambino per poter vivere la sua quotidianità nonostante la malattia ed i lunghi periodi di ospedalizzazione. Fondamentale importanza riveste l'approccio globale del team multidisciplinare perché, cooperando con la sua famiglia, può davvero preservare il più possibile la sua infanzia con tutte le sue caratteristiche.

Obiettivi: Offrire un programma di assistenza globale multi-professionale attraverso l'implementazione di metodologie basate sull'alleanza terapeutica del team

col bambino e la sua famiglia, garantendogli non solo la miglior terapia in termini di sicurezza ed efficacia, ma soprattutto la miglior qualità di vita possibile.

Materiali e Metodi: Sono state raccolte le esperienze del team e le procedure del Centro di Eccellenza di Oncoematologia Pediatrica dell'AOU Meyer IRCCS. La presa in carico globale avviene fin dall'esordio, dalla comunicazione di diagnosi, agli aggiornamenti di cura e di risposta alle terapie attraverso colloqui individuali. Si sono rivelate efficaci le riunioni settimanali per discutere dei casi clinici presenti ed eventuali criticità riscontrate nei singoli percorsi di cura, mediante analisi pro-attiva delle loro complessità. Inoltre l'utilizzo di strumenti aziendali come il PREMS ci permette di ottenere un feedback del livello di soddisfazione percepita dall'utenza.

Risultati: La responsabilità condivisa per la cura del paziente ed il suo coinvolgimento nel processo decisionale, sono le strategie vincenti nella nostra realtà operativa. Considerare il bambino soggetto attivo da ascoltare, gli offre strumenti con cui accettare meglio l'ambiente e la necessità di farsi curare e inoltre permette al team di migliorare gli outcomes.

Conclusioni: Il team durante tutto il percorso di cura analizza i loro bisogni complessi all'interno delle riunioni per pianificare interventi personalizzati, nell'ottica del prendersi cura della persona nella sua totalità. La sinergia delle singole competenze è fondamentale per accrescere nel bambino un atteggiamento positivo rispetto alla sua condizione.

P-INF8

LA PROFILASSI NELLA IMMUNE EFFECTOR CELL ASSOCIATED NEUROTOXICITY (ICANS) POST INFUSIONE DI CAR-T CELLS. UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA.

B. Molteni¹, P. Chialvo¹, F. Saglio¹, F. Fagioli¹

¹SC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione: Lo sviluppo di cellule T ingegnerizzate (CAR-T) ha permesso di ampliare le opportunità terapeutiche per molti pazienti adulti e pediatrici affetti da patologie oncoematologiche e autoimmuni. Tuttavia, le tossicità associate quali la immune effector cell associated neurotoxicity (ICANS), possono rappresentare un'importante causa di morbidità e mortalità. La giovane età è fattore predisponente per l'ICANS che, nei soggetti di età inferiore ai 18 anni trattati con Tisagenlecleucel, arriva a coinvolgere il 25-44% dei pazienti. La fisiopatologia non è ancora del tutto chiara e, di conseguenza, il trattamento risulta talvolta inefficace.

Obiettivi: Analizzare se presenti studi in letteratura sulla profilassi dell'ICANS correlato a infusione di CAR-T.

Materiali e Metodi: Il quesito di ricerca: esistono indicazioni sulla profilassi dell'ICANS post infusione di CAR-T? Ricerca tramite banca dati PubMed, Cochrane. **Keywords:** CAR-T, chimeric antigen receptor, ICANS, neurotoxicity, prevention, prophylaxis. **Articoli trovati:** 42. **Articoli inclusi tramite metodo PRISMA:** 5. **Popolazione inclusa:** Pediatrica e Adulta. **Risultati:** Due studi hanno valutato la somministrazione profilattica di Anakinra (fase 1) e Defibrotide (fase 2) rispettivamente pe r7 e 11 giorni, dimostrando una riduzione dell'incidenza dell'ICANS dal 60% al 35% con Anakinra e 48% con Defibrotide. Attualmente è in corso uno studio randomizzato controllato sull'utilizzo di Itacitinib dal giorno -3 al +26 e i primi dati riportano una riduzione significativa dell'insorgenza di ICANS (13% versus 35%). In corso altri studi di fase 2 sull'efficacia di Anakinra. Non sono stati effettuati studi su pazienti pediatrici.

Conclusioni: La revisione evidenzia una carenza di indicazioni sulla profilassi dell'ICANS. L'attenzione verso questa tematica è in continua crescita ed è ragionevole che nei prossimi anni sarà sempre più approfondita anche in ambito pediatrico. Comprendere il ruolo del danno endoteliale nella fisiopatologia dell'ICANS costituisce il punto cruciale da cui sviluppare nuove ipotesi di ricerca in tema di profilassi farmacologica.