open access journal

hematology **reports**

eISSN 2038-8330 | www.hematologyreports.org

XLII Congresso Nazionale AIEOP
San Giovanni Rotondo, 21|23 maggio 2017

ABSTRACT BOOK

HEMATOLOGY REPORTS

ISSN 2038-8322 - eISSN 2038-8330

Editor-in-Chief

Giovanni Martinelli, Italy

Associate Editors

Francesca Palandri, Italy

Giorgia Simonetti, Italy

Elena Tenti, Italy

Board Members

Giuliana Alimena, Italy

Massimo Breccia, Italy

David Dingli, USA

Muller Fabbri, USA

Mario Federico, USA

Francesca Gualandi, Italy

Jean-Luc Harousseau, France

Karl-Anton Kreuzer, Germany

Ilaria Iacobucci, Italy

Hans E. Johnsen, Denmark

DeLong Liu, USA

Lucio Luzzatto, Italy

Taira Maekawa, Japan

Anne F. McGettrick, Ireland

Ruben Mesa, USA

Marco Montillo, Italy

Markus Raderer, Austria

Manuela Schmidinger, Austria

Evangelos Terpos, Greece

Elisabeth Walsby, UK

Editorial Staff

Emanuela Fusinato, Managing Editor

Cristiana Poggi, Production Editor

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

HEMATOLOGY REPORTS

is published by PAGEPress Publications.

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

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

Copyright Information

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

Copyright is retained by the authors.

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

Correspondence

Our publishing offices are located
in via A. Cavagna Sangiuliani 5, 27100 Pavia, Italy.

Our telephone number is +39.0382.464340

and our fax number is +39.0382.34872.

E-mail: info@pagepress.org

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

21-23 maggio 2017

AIEOP

San Giovanni Rotondo

Centro di Spiritualità Padre Pio

INDICE

MEDICI

Best abstracts.....	1
Comunicazioni orali.....	5
Poster.....	11
Dati per letti.....	69
Relazioni.....	81

INFERMIERI

Comunicazioni orali.....	91
Poster.....	97
Relazioni.....	103

Indice degli autori.....	107
--------------------------	-----

MEDICI - Best abstracts

B01

TARGETING SPECIFICO DELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA MEDIANTE L'USO DI CELLULE CIK INGEGNERIZZATE PER L'ESPRESSIONE DEL RECETTORE CHIMERICO ANTI-CD33

M.C. Rotiroti, S. Arcangeli, C.F. Magnani, C. Cappuzzello, A. Biondi, S. Tettamanti, E. Biagi

Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo/ Fondazione MBBM, Monza (MB), Italy

La Leucemia Mieloide Acuta (LMA) è associata ancora oggi a prognosi infausta. L'immunoterapia con cellule T ingegnerizzate per esprimere recettori chimerici artificiali (CARs) può rappresentare una valida alternativa alle attuali strategie terapeutiche. L'antigene mieloide CD33 è ampiamente espresso dai blasti leucemici rappresentando quindi un promettente bersaglio per un approccio CAR-mediato. In questo studio dimostriamo la fattibilità di modificare, tramite un sistema di trasferimento genico non virale (Sleeping-Beauty), le cellule killer indotte da citochine (CIK) con un CAR anti-CD33 di terza generazione, partendo da cellule mononucleate di donatori sani e da campioni primari di LMA. La caratterizzazione *in vitro* delle cellule CIK-CD33.CAR esposte a linee cellulari mieloidi e campioni primari di LMA ha rivelato una potente azione anti-leucemica in termini

di citotossicità, proliferazione e produzione di citochine. Il potenziale antileucemico sarà confermato *in vivo* su topi NSG xenotrapantati con la linea cellulare mieloide MA9-NRas e campioni primari. In particolare sarà valutata la capacità delle cellule CIK-CD33.CAR di bersagliare le cellule di LMA residue o resistenti alla chemioterapia. Abbiamo infatti confermato che il protocollo di induzione "5+3", già ottimizzato, è in grado di ridurre significativamente la percentuale di leucemia nel midollo (da 20 a 0,1) senza tuttavia eradicarla. Risultati preliminari hanno dimostrato un iniziale vantaggio in termini di sopravvivenza nei topi trattati con le cellule CIK-CD33.CAR, dopo lo schema classico di induzione. Al fine di limitare il potenziale mieloablativo di tale approccio, stiamo esplorando l'attività di cellule CIK esprimenti il CD33.CAR in modo transiente, tramite ingegnerizzazione con mRNA CD33.CAR.

B02

SINDROME DA OSTRUZIONE SINUSOIDALE O MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA IN PAZIENTI PEDIATRICI DOPO TRAPIANTO AUTOLOGO O ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE. STUDIO MULTICENTRICO RETROSPETTIVO DELL'AIEOP-TMO

M. Faraci, R. Luksch, E. Calore, F. Saglio, A. Prete, M.C. Menconi, V. Trevisan, G. De Simone, V. Tintori,

S. Cesaro, S. Santarone, M.G. Orofino, E. Lanino, M. Zecca, A. Bertaina

Istituto G. Gaslini, Unità Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Genova, Italy

INTRODUZIONE: La Sindrome da Ostruzione Sinusoidale (SOS) è una complicanza trapianto correlata potenzialmente letale. Scopo di questo studio è di valutare l'incidenza e la gestione della SOS in un'ampia coorte di pazienti trattati con trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) allogenico o autologo nei centri AIEOP.

PAZIENTI E METODI: 12 (46%) su 26 centri hanno partecipato allo studio rispondendo ad un questionario dove sono stati applicati i criteri dell'EBMT.

RISULTATI: Dal gennaio 2000 all'aprile 2016 sono stati eseguiti 6208 TCSE (2980 autologi e 3228 allogenici). 94 pts (1,5%) hanno sviluppato SOS dopo una mediana di 16 giorni dal TCSE; 37 dopo TCSE autologo e 55 dopo TCSE allogenico. 52 pts (55%) hanno ricevuto busulfano (BU) e.v., 28 (30%) BU orale, 14 (15%) sono stati trattati con altri condizionamenti. 59% dei pts presentavano tutti i criteri EBMT. La piastrinopenia era presente nel 92%, l'ispessimento delle pareti della cistifellea nel 68%, le anomalie della coagulazione nell'84%. Profilassi e terapie sono riportate in Figura 1. Il Defibrotide è stato somministrato per una durata mediana di 15,5 giorni (4-104). Il dosaggio medio dello steroide nei 33 pts è stato di 2 mg/Kg. 15 pts (16,3%) sono deceduti per grave disfunzione multiorgano dopo una mediana di 6 giorni dalla SOS (3-75 gg).

CONCLUSIONI: Questa esperienza ha dimostrato variabilità nell'approccio terapeutico della SOS ed omogeneità dal punto di vista diagnostico tra i vari centri. L'incremento della bilirubina può essere un criterio assente, mentre la trombocitopenia e le alterazioni dei parametri della coagulazione sono più frequenti.

Figura 1. Profilassi e terapie dei 92 pazienti con SOS/VOD.

B03

IMPATTO CLINICO DELLA SOPPRESSIONE DI SIK-1 DA PARTE DI miR-223 IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOMA LINFOBLASTICO T

E. Pomari, F. Lovisa, E. Carraro, S. Primerano, E.S.G. D'Amore, P. Bonvini, L. Lo Nigro, R. De Vito, L. Vinti, P. Farruggia, M. Pillon, G. Basso, K. Basso, L. Mussolin

Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova, Padova, Italy

INTRODUZIONE E SCOPO: Recentemente abbiamo identificato il profilo di espressione di miRNA specifico per linfoma linfoblastico-T (LBL-T) pediatrico, individuando una sovra-espressione di miR-223. L'obiettivo di questo studio è indagare il ruolo funzionale e prognostico di miR-223 e il suo target nell'LBL-T pediatrico.

MATERIALI E METODI: L'espressione di miR-223 è stata valutata nel tessuto tumorale mediante qRT-PCR in un'ampia serie di pazienti trattati nel protocollo internazionale EuroLB-02. Gli effetti dell'over-espressione del miR-223 sono stati analizzati *in vitro* mediante saggi di invasività e clonogenicità. L'espressione della proteina SIK-1 è stata analizzata nei pazienti mediante Western-blotting e immunohistochimica. L'analisi multivariata è stata condotta tenendo conto dei principali fattori clinici oltre che biologici.

RISULTATI: Lo studio è stato condotto su 67 biopsie tumorali di LBL-T. MiR-223 è risultato over-espresso (≥ 400 volte) nei LBL-T analizzati rispetto al tessuto timico normale. Inoltre, l'elevata espressione di miR-223 ($>$ valore mediano) risulta significativamente associata a prognosi sfavorevole ($p=0.006$). L'over-espressione *in vitro* di miR-223 mostra un incremento della capacità clonogenica e invasiva cellulare. La proteina anti-metastatica SIK-1 è risultata tra i geni target più significativi di miR-223 ($p<0.0001$). SIK-1 è significativamente ($p=0.02$) meno espressa in pazienti con alto livello di miR-223, in particolare tutti i pazienti recidivati presentano alti livelli di miR-223 e scarsa espressione di SIK-1. In analisi multivariata l'over-espressione di miR-223 risulta l'unico parametro prognostico negativo.

CONCLUSIONI: I nostri dati dimostrano che miR-223, attraverso l'inibizione di SIK-1, potrebbe rappresentare un nuovo fattore di rischio in LBL-T pediatrico. L'analisi di miR-223 verrà introdotta nel nuovo protocollo internazionale di trattamento dell'LBL pediatrico.

B04

STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO SULLA EFFICACIA DELLA ERITROPOIETINA NELLA TERAPIA DEI LATTANTI AFFETTI DA SFERO-CITOSI

I. Tartaglione¹, P. Farruggia², G. Puccio², U. Ramenghi³, R. Colombatti⁴, P. Corti⁵, A. Trizzino², F. Di Marco², A. Barone⁶, G. Boscarol⁷, F. Ferraro², P. Grotto⁸, L. Lo Valvo⁹, L. Luti¹⁰, S.M.R. Matarese¹, C. Mosa²,

M.C. Putti⁴, L. Rubert¹¹, G.B. Ruffo¹², L. Sainati⁴,
G. Russo⁹, S. Tropia², P. Vitagliano¹, S. Perrotta¹

¹Department of Woman, Child and General and Specialist Surgery, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli; ²Pediatric Hematology and Oncology Unit, Oncology Department, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ³Department of Pediatric and Public Health Sciences University of Torino; ⁴Pediatric Hematology-Oncology 4 Clinic, Department of Child and Maternal Health, Azienda Ospedaliera-Università di Padova; ⁵Pediatrics Unit, San Gerardo Hospital, Monza (MB); ⁶Department of Pediatric Onco-Hematology, University Hospital, Parma; ⁷Department of Pediatrics, Central Teaching Hospital Bolzano, Bolzano/Bozen; ⁸U.O.C. Pediatria, Treviso Hospital; ⁹Pediatric Hematology and Oncology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania; ¹⁰Pediatric Hematology Oncology, Bone Marrow Transplant, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Ospedale S. Chiara, Pisa; ¹¹Oncoematologia pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ¹²U.O.C. Ematologia con Talassemia, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

Nella sferocitosi spesso i pazienti fanno trasfusioni (GRC) a <1 anno di età; è stato suggerito l'EPO per fronteggiare il problema. Questo studio paragona l'outcome di 30 bambini seguiti in Centri AIEOP che praticavano GRC (e mai EPO) e di 48 che praticavano EPO (GRC solo se anemizzazioni gravi). Calcolati numero totale di trasfusioni a <1 anno (TT) e trasfusioni/anno nel I anno di vita a partire dall'inizio di GRC/EPO

(TTY) secondo la formula: Trasfusioni da start-therapy a 1 anno/Giorni da start-therapy a 1 anno x 365.

RISULTATI: Mediana TT gruppo EPO vs GRC: 1.0 vs. 1.69 (p=0.0007711); mediana TTY gruppo EPO vs GRC: 0.0 vs 1.05 (p=1.14e-07) Table 1. Nel setting con Hb 6.0-8.0 g/dL prima di inizio GRC/EPO: mediana TT in gruppo EPO vs. GRC: 1.0 vs. 3.0 (p=0.002347); mediana TTY in gruppo EPO vs. GRC: 0.0 vs. 2.3 (p=2.444e-05). In regressione multipla, il gruppo resta significativo (p=0.0002), al contrario della Hb prima di start-therapy (p=0.80). Reticolociti nei 2 gruppi a 30, 90, 180 giorni: più elevati in modo significativo nel gruppo EPO a 30 giorni (p=0.04717) e non a 90-180. Nessuna differenza statistica di TT e TTY fra chi praticava EPO a dosi maggiori (751-1200 IU/kg/settimana) e minori (500-750 IU). Costo medio/bambino: 913 Euro in gruppo EPO e 2261 Euro in gruppo GRC.

CONCLUSIONI: Dimostrate economicità e efficacia dell'EPO, da iniziare verosimilmente nei primi giorni di vita e sospendere a 5-6 mesi.

Table 1. Characteristics of rHuEPO and PRBC groups.

	rHuEPO	PRBC	p
Female/Male (%)	18/30 (37.5/62.5)	16/14 (53.3/46.7)	p=0.1701
Median Hb at blood count immediately preceding start-therapy	8.30g/dL	6.85g/dL	p=3.355e-07
Median age at start-therapy (days)	40	32	p=0.2806
Median age at stop-therapy (days)	135	124	p=0.5376

MEDICI - Comunicazioni orali

C001

SIROLIMUS COME TRATTAMENTO DEI BAMBINI CON PORPORA TROMBOCITOPENICA IMMUNE E SINDROME DI EVANS PRIMITIVE O SECONDARIE AD ALPS-LIKE. ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

M. Miano¹, A. Rotulo¹, E. Palmisani¹, A. Grossi², F. Pierri¹, M. Calvillo¹, C. Micalizzi¹, P. Terranova¹, E. Cappelli¹, T. Lanza¹, T. Giaimo¹, I. Ceccherini², C. Dufour¹, F. Fioredda¹

¹UOC Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; ²UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Il trattamento della PTI cronica/resistente non è ancora ben standardizzato a causa della mancanza di studi comparativi. Varie opzioni terapeutiche quali Rituximab, Micofenolato, Eltrombopag sono ad oggi disponibili e vengono generalmente utilizzate seguendo i protocolli di ogni singolo centro. Il sirolimus si è dimostrato efficace nei pazienti con PTI secondaria ad ALPS e in casi aneddotici di pazienti con malattia primitiva o secondaria a sindromi ALPS-like.

OBIETTIVI E METODI: Scopo di questo studio è valutare retrospettivamente l'outcome e la tossicità dei pazienti trattati con sirolimus per PTI o Sindrome di Evans (SE) primitive o secondarie a sindrome ALPS-

like, definita come la presenza di almeno un criterio diagnostico assoluto o primario accessorio dei criteri diagnostici dell'ALPS. I pazienti con ALPS sono stati esclusi dallo studio. Sono stati definiti i seguenti criteri di risposta: Risposta completa (RC): plt >100x10⁹/L. Risposta parziale: plt >30x10⁹/L <100.000 e raddoppio della conta basale.

RISULTATI: 23 bambini di età 0-12 anni (mediana 6) con ITP (16) o SE (7) sono stati trattati con sirolimus presso il nostro centro. Sette (30%) pazienti presentavano una malattia primitiva e i restanti 16 (70%) una sindrome ALPS-like di cui era nota la causa genetica in 4 casi (PI3KCD, CTLA4, TACI, CARD11). Tutti i pazienti tranne uno, trattato in prima linea, hanno ricevuto il sirolimus in seconda (4), terza (14) o quarta linea (4). 18 pazienti non avevano in precedenza risposto al trattamento con MMF. 17/23 (74%) pazienti hanno ottenuto una risposta completa o parziale, rispettivamente in 12 (52%) e 5 (22%) dei casi. I pazienti con SE hanno risposto in 6/7 (81%) dei casi. I pazienti con ITP hanno risposto in 11/16 casi (68%), in particolare 4/7 (57%) casi con malattia primitiva e 7/9 (77%) con ALPS-like. 12/18 (66%) pazienti che avevano in precedenza fallito la terapia con MMF hanno risposto al sirolimus. Tre pazienti (13%) hanno presentato tossicità caratterizzata da comparsa di cisti ovariche (2) e diarrea (1) che ha richiesto la sospensione del trattamento in 2 casi.

CONCLUSIONI: Questo studio rappresenta la più

ampia casistica di pazienti con PTI/SE non affetti da ALPS trattati con Sirolimus. Il trattamento si è dimostrato efficace e ben tollerato nella maggior parte dei casi, in particolare nei pazienti che non avevano in precedenza risposto al MMF. Il sirolimus può quindi essere considerato come opzione terapeutica anche nei pazienti con malattia primitiva o ALPS-like, refrattari al trattamento di prima/seconda linea

C002

ANEMIA APLASTICA COMPLICANTE EPATITE ANALISI CASISTICA E CONFRONTO CON LA LET- TERATURA

M. Provenzi, E. Giraldi, C. Foglia, L. Cavalleri,
M. Calvi, A. Di Giorgio, E. Nicastro, F. Bruni,
L. Morali, L. Sana, L. D'Antiga

*Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Papa Giovanni
XXIII, Bergamo, Italy*

L'Anemia Aplastica associata ad epatite (HAA) è una sindrome clinica che rappresenta circa il 5% delle Anemie Aplastiche e può colpire il 30% circa dei pazienti che vanno incontro a trapianto epatico per epatite fulminante non secondaria ad infezione. Nel nostro ospedale in cui coesistono un centro di trapianti epatici e un centro di ematologia pediatrica AIEOP, potrebbe tuttavia verificarsi una anomala concentrazione di casi di HAA. Noi abbiamo analizzato 30 casi di epatite con insufficienza epatica acuta, (definita da coagulopatia severa con INR alla diagnosi >2) recentemente occorsi nel nostro ospedale confrontandoli con i dati riportati in letteratura. 4 paz su 30 (13%) hanno sviluppato HAA.

OBIETTIVI: Nostri obiettivi sono stati cercare di individuare i fattori di rischio di sviluppo di HHA e riconoscere precocemente l'insorgere della stessa per una pronta diagnosi ed inizio rapido della terapia specifica. La età media di esordio per le forme HAA è di 15 anni, nella nostra casistica è nettamente inferiore: media 3,4 (7,5-0,11-4,9-1,1). Segni e sintomi all'esordio: ittero 4/4, coagulopatia 4/4, encefalopatia, febbre, epatomegalia, Bil Tot range 13,1-19.9 mg/dl con prevalenza di Bil.dir, AST range 1700-3600 U/L, ALT 1500-2458 U/L. All'esordio l'emocromo era alterato solo in 1 caso su 4 per piatrinopenia severa in questo caso l'esordio dell'HAA è stato sincrono. I bambini che poi hanno sviluppato HAA presentavano tutti linfopenia <1000/mmc. L'eziologia dell'epatite che precede l'HAA è controversa; alcuni autori ritengono che anche le forme sierologicamente negative siano dovute a processi autoimmuni mediati da linfociti T citotossici, altri considerano plausibile l'ipotesi di infezione da virus epatotropi non noti. Nei nostri paz. 3/4 avevano stigmati di autoimmunità, uno aveva anche familiarità positiva (la madre è affetta da Artrite Reumatoide), in un caso lo screening per autoimmunità era negativo. Le sierologie per i comuni virus epatotropi erano negative. Il trapianto di fegato come terapia di salvataggio si è reso necessario nel 38% dei paz. senza AA e nel 50% di uelli con HHA. Istologia: nei nostri paz. con HAA sono pre-

dominanti la necrosi infiammatoria lobulare ed il danno endoteliale determinanti ittero severo. Il tempo intercorso fra l'esordio dei sintomi di epatite e la diagnosi di HAA è stato di O-30-45-90 gg. In letteratura viene stressata la necessità di iniziare precocemente la terapia dell'HAA; nei nostri paz dopo la conferma con la biopsia osteomidollare l'inizio della terapia è stato immediato. Nelle biopsie diagnostiche per HHA la cellularità era nettamente ridotta: <10%, <10%, <15%, <5%. 3 su 4 paz hanno effettuato terapia IS (siero antilinfocitario di cavallo+ciclosporina+steroidi)e hanno avuto una risposta ematologica completa (N>1500, PLT >150.000, HB nella norma per età) rispettivamente dopo 1,5, 10 e 12 mesi e sono in RC rispettivamente da +720, +420,+750gg, un paz che dopo il trapianto epatico è tornato in Olanda ed è stato sottoposto a trapianto di midollo è deceduto per complicanze legate alla procedura (Tabella 1).

CONCLUSIONI: Le epatiti che precedono l'HHA sono generalmente processi acuti/ipercutiti caratterizzati da notevole elevazione degli indici di necrosi epatica e della bilirubina con assoluta prevalenza della bil.diretta e con coagulopatia severa, tuttavia nell'ambito dei paz. con insufficienza epatica all'analisi univariata non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa nei parametri biochimici, nei paz.che poi hanno sviluppato HAA. Il valore mediano di linfociti era invece statisticamente più basso nei bambini con HHA (550 vs 2350, $P<0.05$). La linfopenia all'esordio si conferma quindi la spia di una possibile futura HHA. La terapia immunosoppressiva utilizzata nell'epatite (steroidi+/- aziatropina) e la terapia immunosoppressiva post trapianto di fegato (Tacrolimus e steroidi) non sono in grado di prevenire lo svilupparsi della HAA. La IS attualmente utilizzata nell'HAA (siero antilinfocitario+ciclosporina+steroidi) per i pazienti che non hanno donatore HLA compatibile in famiglia si conferma efficace e va iniziata il più precocemente possibile dopo la diagnosi.

Tabella 1.

Year	Ref	Ref. Authors	Research objectives	Study design	Setting	Sample size	Interventions	Outcomes measured	Statistical methods	Intervention group	Control group	Follow-up time	Quality of evidence	Notes
2016	1	Wang et al.	Effect of the combination of a low-carbohydrate diet and a low-fat diet on weight loss and metabolic parameters in obese Chinese adults.	Randomized controlled trial	China	100	Low-carbohydrate diet (25% energy from carbohydrates) and low-fat diet (30% energy from fat).	Weight loss, blood glucose, blood lipids, and blood pressure.	Intention-to-treat analysis.	Low-carbohydrate diet group	Low-fat diet group	12 weeks	High	
2016	2	Wang et al.	Effect of a low-carbohydrate diet on weight loss and metabolic parameters in obese Chinese adults.	Randomized controlled trial	China	100	Low-carbohydrate diet (25% energy from carbohydrates).	Weight loss, blood glucose, blood lipids, and blood pressure.	Intention-to-treat analysis.	Low-carbohydrate diet group	Control group	12 weeks	High	
2016	3	Wang et al.	Effect of a low-carbohydrate diet on weight loss and metabolic parameters in obese Chinese adults.	Randomized controlled trial	China	100	Low-carbohydrate diet (25% energy from carbohydrates).	Weight loss, blood glucose, blood lipids, and blood pressure.	Intention-to-treat analysis.	Low-carbohydrate diet group	Control group	12 weeks	High	
2016	4	Wang et al.	Effect of a low-carbohydrate diet on weight loss and metabolic parameters in obese Chinese adults.	Randomized controlled trial	China	100	Low-carbohydrate diet (25% energy from carbohydrates).	Weight loss, blood glucose, blood lipids, and blood pressure.	Intention-to-treat analysis.	Low-carbohydrate diet group	Control group	12 weeks	High	

C003

VARIANTI MONOALLELICHE NEI GENI CORRELATI A LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA FAMILIARE: REPORT DAL DATABASE NAZIONALE

M.L. Coniglio¹, C. Micalizzi², A. Todesco³, F. Timeus⁴,
C. Rizzari⁵, P. Pierani⁶, C. De Fusco⁷, R.M. Mura⁸,
I. Fotzi¹, M. Arico⁹, C. Favre¹, E. Sieni¹

¹*Oncoematologia Pediatrica, AOU A. Meyer, Firenze;*

²Oncoematologia Pediatrica, I.G. Gaslini, Genova;

⁴Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Regina

Margherita, Torino; ⁵Oncoematologia Pediatrica, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); ⁶Oncoematologia Pediatrica, Ospedali Riuniti di Ancona; ⁷Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pausillipon, Napoli; ⁸Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Microcitico, Cagliari; ⁹C.E.O. Azienda Sanitaria Provinciale Ragusa, Italy

Dei 600 pazienti riferiti al laboratorio di diagnosi centralizzata per linfoistiocitosi emofagocitica (HLH), 54 (9%) presentavano varianti monoalleliche in almeno uno dei geni FHL-correlati. Età mediana 5 anni (quartili: 1,7; 3; 13; 50). Criteri diagnostici completi in 29/54 (54%): febbre (49/52; 94%), splenomegalia (37/50, 74%), citopenia (43/50, 86%), ipertrigliceridemia (28/47, 60%), ipofibrinogenemia (1/46, 2%), iperferritinemia (47/50, 94%), emofagocitosi (28/45, 62%), sintomi neurologici (12/41, 29%). Cinque pazienti sono deceduti; di 8 riattivati, 4 sottoposti a TCSE. Una malattia associata/sottostante è stata riportata in 34/54 (62%) casi: malattie reumatiche/autoimmuni, 22 (11 AIG, 2 Kawasaki, LES, S. Cogan, RCU; 6 non definite); malattie linfoproliferative, 5 (2 LLA, 2 linfomi non-Hodgkin, 1 Hodgkin), malattie infettive, 6 (2 EBV, CMV, parechovirus, osteomielite, miocardite), 1 malattia da deficit di pigmento. Lo studio citofluorimetrico dell'attività citotossica eseguito in 32/54 pazienti (60%) ha mostrato difetto di espressione perforina in 16/37 (43%) e di degranulazione in 13/31 (42%). L'analisi genetica ha rivelato 31 varianti monoalleliche: 10 in PRF1, 9 in UNC13D, 5 in STX11, 12 in STXBP2, 1 in LYST, 1 in RAB27A. Quattro erano polimorfismi, delle 25 restanti: 23 missense (14 probabilmente dannose), 1 STOP, 1 frameshift. Due pazienti presentavano varianti in 2 geni. Il 9% dei pazienti registrati nel database italiano presenta varianti monoalleliche in almeno uno dei geni LEF-correlati, di cui 37% probabilmente dannose. Questi pazienti sono caratterizzati da esordio più tardivo, malattia più mite e difetto funzionale parziale. La presenza di varianti monoalleliche in un gene LEF-correlato sembra definire una condizione predisponente per HLH.

C004

TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO DA DONATORE HLA-APLOIDENTICO CON DEPLEZIONE NEGATIVA DI LINFOCITI T-ALFA/BETA O DA DONATORE NON CONSANGUINEO: CONFRONTO TRA I DUE APPROCCI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

F. Galaverna, M. Zecca, M. Algeri, F. Saglio, C. Perotti, A. Rovelli, E. Lanino, A. Prete, A.P. Iori, M. Tumino, C. Favre, S. Cesaro, M. Ripaldi, G. Casazza, M. Rabusin, F. Del Bufalo, F. Fagioli, A. Bertaina, F. Locatelli

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

INTRODUZIONE: Il trapianto emopoietico allogenico da donatore familiare HLA-aploidentico con

deplezione negativa di linfociti T+(TCSE- aplo) o da donatore non consanguineo (TCSE-UD) rappresentano valide alternative terapeutiche per pazienti pediatrici con leucemia acuta.

PAZIENTI E METODI: Abbiamo analizzato e comparato retrospettivamente 97 e 244 pazienti sottoposti rispettivamente a TCSE- aplo e a TCSE-UD, tra Ottobre/2010 e Dicembre/2015, in 13 centri AIEOP-HSCT. Tutti i pazienti sono stati trapiantati in remissione morfologica con condizionamento mieloablativo (le caratteristiche dei pazienti dei 2 gruppi sono riportate in Tabella 1); non è stata impiegata alcuna profilassi farmacologica della GvHD post-trapianto per i TCSE-aplo, mentre sono stati utilizzati ciclosporina e metotrexate nei TCSE-UD.

RISULTATI: L'incidenza cumulativa di GvHD acuta di grado II-IV e III-IV nei pazienti sottoposti a TCSE- aplo è risultata del 16% e 0%, rispettivamente, a fronte del 39% e 12% nei TCSE-UD ($p<0,001$ e $p<0,0005$). L'incidenza di GvHD cronica è risultata pari al 6% nei TCSE- aplo e al 20% nei TCSE-UD ($p<0,01$). 48 pazienti sono deceduti per complicanze trapianto-correlate, mentre 73 hanno sviluppato una recidiva di malattia, senza differenza significativa tra i 2 gruppi. Con un follow-up mediano di 3,3 anni (range 0,5-5) la sopravvivenza libera da eventi è sovrapponibile (63% vs 62%). La probabilità di essere liberi da malattia e da GvHD cronica nei due gruppi è risultata del 59% e 48%, rispettivamente ($p=0,03$).

CONCLUSIONI: I dati dimostrano che entrambe le procedure hanno efficacia simile nei pazienti con leucemia acuta; tuttavia, il TCSE- aplo si dimostra associato a minore incidenza di GvHD acuta e cronica.

Tabella 1.

	TCSE-aplo		TCSE-UD		P
Sesso: M / F	65 / 32	(87% / 33%)	145 / 99	(59% / 41%)	N.S.
Età media al trapianto (range)	9	(0-18)	10	(0-18)	N.S.
Diagnosi					
ALL	66	(68%)	170	(70%)	N.S.
IAM	31	(32%)	74	(30%)	
Anno medio di trapianto (range)	2013	(2010-2015)	2012	(2011-2014)	N.S.
Fase di malattia al trapianto					
CR1	42	(43%)	132	(54%)	0.001
CR2	47	(49%)	111	(45%)	
Altra CR	8	(8%)	1	(1%)	
LAL in remissione(classificazione BFM)					N.S.
S1-S2	22	(55%)	63	(66%)	
S3-S4	18	(45%)	33	(34%)	
Sorgente di cellule staminali					
BM	0	(0%)	186	(76%)	0.0001
PBSC	97	(100%)	58	(24%)	
Regime di condizionamento					
Radioterapia totale corporea	72	(74%)	132	(54%)	0.001
Solo chemioterapia	25	(26%)	112	(46%)	
Intervallo diagnosi-trapianto (anni)	1.3	(0.4-9)	0.9	(0.4-12)	N.S.

C005

RISULTATI PRELIMINARI E ANALISI DI FATTIBILITÀ DI DIAGNOSTICA INTEGRATA AVANZATA NEL NUOVO PROTOCOLLO DELLA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

G. Cazzaniga^{1,2}, G. Fazio¹, B. Buldini³, S. Songia¹, S. Rigamonti¹, A. Colombo¹, C. Palmi¹, F. Lovisa³, V. Conter², G. Basso^{2,3}, A. Biondi^{1,2,4}

¹Centro Ricerca Tettamanti, Monza (MB); ²GdL LAL AIEOP; ³Laboratorio Onco-Ematologia, Università Padova; ⁴Clinica Pediatrica, Università Milano Bicocca, Monza (MB), Italy

Nel protocollo AIEOP-BFM-ALL2017 saranno introdotte ulteriori caratterizzazioni molecolari per identificare nuovi sottogruppi di pazienti ad elevato rischio di ricaduta e/o candidabili a terapie sperimentali. Queste modifiche rendono indispensabili implementazioni diagnostiche, con utilizzo di tecnologie di nuova generazione. La valutazione immunofenotipica di TSLPR indirizzerà la ricerca di anomalie di CRLF2; mentre DNAindex<0.8 selezionerà la ricerca di mutazioni di p53 in casi ipodiploidi <44 cromosomi. La multiplex-RT-PCR per geni di fusione noti includerà il trascritto TCF3-HLF/t(17;19), con prognosi estremamente negativa, meritevole di terapie sperimentali precoci. L'anticipazione della MRM al d33 richiede l'introduzione del sequenziamento NGS per identificare marcatori IG/TR, con risparmio di tempo e lavoro a parità di costi. Sviluppato nel contesto Euroclonality-NGS, nella fase pilota ha dimostrato di identificare più marcatori della metodica convenzionale (6 vs 5 in media), come confermato nelle analisi in corso dei nuovi casi. Il nuovo sottogruppo ad alto rischio 'Ikaros-plus' (pattern di delezioni geniche) verrà identificato entro d33 con la nuova metodica NGS-digital-MLPA, che su 48 casi ha mostrato riproducibilità e molte più informazioni in unica analisi. Pazienti con MRM d33 elevata verranno sottoposti a RNA-targeted-NGS per identificare fusioni geniche che li candideranno, se HR-MRD al d78, a terapie sperimentali con inibitori di tirosin chinasi o di JAK. In una coorte selezionata di 120 casi abbiamo identificato più di 60 fusioni geniche di diversa composizione. Abbiamo dimostrato la fattibilità di un'analisi multidisciplinare integrata, che permetterà un'ulteriore personalizzazione della cura, con l'obiettivo di incrementare le probabilità di cura, soprattutto in pazienti a rischio MRM intermedio o molto alto.

C006

CARATTERIZZAZIONE DELLA DNA REPAIR MACHINERY IN SOTTOGRUPPI BIOLOGICI DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA

N. Andriano, V. Iachelli, P. Bonaccorso, M. La Rosa, E. Cannata, P. Samperi, A. Di Cataldo, G. Russo, L. Lo Nigro

Laboratorio di Citofluorimetria-Citogenetica-Biologia Molecolare del Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico, OVE, Università di Catania, Italy

INTRODUZIONE: La LLA è associata a instabilità cromosomica. Il ruolo dei geni della DNA repair machinery nella LLA è sconosciuto. Abbiamo caratterizzato l'espressione di BRCA1 e BRCA2, e lo status di NBS1, FANCD2 e PALB2 in sottogruppi biologici di LLA pediatrica.

MATERIALI E METODI: Abbiamo analizzato la diagnosi e la remissione in 15 casi di LLA t(12;21), 8 t(9;22), 11 t(1;19) e 10 negativi allo screening definiti "B-others". Abbiamo utilizzato la Real-time PCR e la MLPA.

RISULTATI: Abbiamo riscontrato una over-espres-

sione statisticamente significativa di BRCA1 e BRCA2 rispettivamente: in 8 ($p<0.0001$) e 10 ($p<0.0048$) casi t(12;21); in 4 ($p<0.0084$) e 7 ($p<0.0009$) casi t(9;22); in 8 ($p<0.0001$) e 6 ($p<0.0705$) casi t(1;19); in 6 ($p<0.0031$) e 10 ($p<0.0001$) casi "B-others". NBS1 ha mostrato una mutazione missens (G>C;Glu185Gln; rs1805794) rispettivamente in: 7/15 t(12;21), 2/8 t(9;22), 4/11 (una delezione esone1) t(1;19) e 3/10 "B-others" sia alla diagnosi che in remissione (germline). FANCD2 era deleta in 3/8 t(9;22) con una delezione presente in remissione/germline differente rispetto alla diagnosi (esone 2 vs 32-35). In 11 t(1;19), due hanno mostrato una duplicazione (esone 1) mentre uno ha presentato una delezione (35). La duplicazione di FANCD2 è stata riscontrata in 4/10 "B-others". PALB2 mostrava rispettivamente: una delezione in 2 t(9;22), un t(1;19) e un "B-others"; una duplicazione in tre t(1;19) e tre "B-others". FANCD2 e PALB2 sono sempre risultati wild-type in remissione/germline.

CONCLUSIONI: I nostri dati confermano il coinvolgimento dei geni del DNA repair nella LLA del bambino e nella predisposizione alla sua insorgenza.

C007

STUDIO DI FASE 1/2 CON nab-PACLITAXEL IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TUMORI SOLIDI RECIDIVATI/REFRATTARI: STUDIO ITCC

L. Bergamaschi¹, C. Manzitti², M. Pierobon³, N. Bertorello⁴, N. Puma¹, M.C. Affinita³, S. Chiaravalli¹, L. Amoroso², E. Barzanò¹, S. Sorbara³, A. Ruggiero³, C. Favre⁶, A. Garaventa², F. Fagioli⁴, M. Casanova¹

¹S.C. Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ²Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ³Clinica Oncoematologica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; ⁴S.C. Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁵Clinica Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁶Unità di Neuro-Oncologia - Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze, Italy

nab-Paclitaxel, utilizzato con successo in alcune neoplasie dell'adulto, è attivo in modelli preclinici di tumori pediatrici come neuroblastoma, rhabdomyosarcoma e Ewing. Questo studio valuta nab-Paclitaxel in pediatria. Nella fase 1 pazienti ≥ 6 mesi e < 18 anni con tumori solidi recidivati/refrattari (esclusi tumori cerebrali) hanno ricevuto nab-paclitaxel nei giorni 1, 8, 15 in cicli di 28 giorni a 120, 150, 180, 210, 240, 270 mg/m², secondo modello di dose-escalation "rolling-6". Sono stati arruolati 64 pazienti (10 neuroblastomi, 13 Ewing, 14 rhabdomyosarcomi, 27 altri), età mediana 12 anni, pretrattati (1-10 linee precedenti, mediana 3). Sono state osservate 2 tossicità dose-limitanti: vertigini di grado 3 (120 mg/m²) e neutropenia di grado 4 > 7 giorni (270 mg/m²). La dose di 270 mg/m² è risultata

intollerabile per tossicità di grado ≥ 3 nei primi 2 cicli: neutropenia ($n=5/7$), tossicità cutanea ($n=2/7$), neuropatia periferica ($n=1/7$). La dose raccomandata in fase 2 è stata quindi 240 mg/m² (160% della dose settimanale degli adulti). Su 39 pazienti valutabili, 6 (15%) hanno ottenuto una risposta parziale (1 Ewing, 1 rhabdomyosarcoma, 1 sarcoma NAS, 1 tumore renale, 2 neuroblastomi), 12 (31%) una stabilizzazione di malattia ($3 \geq 16$ settimane). Quattro pazienti responsivi avevano ricevuto 240 mg/m². La farmacocinetica di nab-paclitaxel era proporzionale alla dose in tutte le età. Il volume di distribuzione e l'eliminazione aumentavano con la superficie corporea. nab-Paclitaxel è risultato sicuro e tollerabile a dosi ≤ 240 mg/m². Sono stati osservati segni preliminari di attività alla dose raccomandata per la fase 2 che sta arruolando pazienti con neuroblastoma, rhabdomyosarcoma e Ewing.

C008

TRATTAMENTO DI GLIOMI DI ALTO GRADO ATTRAVERSO LA COMBINAZIONE DI ADENOVIRUS ONCOLITICI E TERAPIA GENICA CON UN BITE DIRETTO VERSO L'ANTIGENE TUMORALE EphA2

F. del Bufalo¹, I. Caruana¹, C. Arnone¹, T. Belardinelli¹, B. De Angelis¹, G. Vitale¹, A. Mastronuzzi¹, A. Cacchione¹, A. Carai², F. Diomedei Camassei³, M. Scarsella⁴, F. Locatelli¹, C. Quintarelli¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ²Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ³Dipartimento dei Laboratori e Diagnostica Immunologica, Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁴Laboratori di Ricerca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

I gliomi di alto grado (GAG) costituiscono una delle neoplasie cerebrali maligne più comuni dell'età pediatrica e presentano una sopravvivenza globale ancor oggi largamente insoddisfacente. Per questi pazienti esiste la necessità urgente di individuare nuovi approcci terapeutici e l'immunoterapia basata su Adenovirus Oncolitici (AO) costituisce una strategia promettente. Tuttavia, nonostante la sicurezza dimostrata nei trials clinici, l'efficacia di questo si è rivelata subottimale. Abbiamo, quindi, ipotizzato di potenziare l'attività degli AO con un vettore adenovirale (Ad) esprimente il gene per un Engager Bispecifico delle cellule T diretto verso il recettore-A2 del carcinoma epato-cellulare umano produttore di eritropoietina (EphA2) (EphA2-Ad). Abbiamo testato l'espressione del EphA2 nei GAG pediatrici, dimostrandone la positività in 100% dei casi studiati (5/5). Abbiamo, inoltre, confermato la capacità d'infezione, trasduzione e amplificazione del transgene in seguito alla combinazione dell'AO e EphA2-Ad su linee cellulari immortalizzate di GAG tramite valutazione citofluorimetrica del marker di selezione CD19 presente nel EphA2-Ad ($67,8\% \pm 11\%$ vs $6,4\% \pm 2,3\%$ vs $0,3\% \pm 0,3\%$, OA+EAD

vs EAD vs non-trattato, rispettivamente. $p < 0,001$) e tramite PCR quantitativa ($1,44e4 \pm 2,99e4$, $2,64e-1 \pm 3,71e-1$, $1,59e-2 \pm 2,87e-2$, rispettivamente. $P < 0,01$). Inoltre, tramite una co-cultura tra cellule T e cellule tumorali infettate è stato possibile valutare mediante test citofluorimetrico un significativo incremento dell'effetto anti-tumorale quando nel sistema sono presente cellule T rispetto all'utilizzo del solo AO ($85,73\% \pm 2,60\%$ vs $70\% \pm 4,2\%$, rispettivamente; $p = 0,01$). In conclusione, la combinazione di un AO e di un EphA2-Ad appare una strategia significativamente promettente per il trattamento dei GAG.

C009

UN CAR.GD2-T DI TERZA GENERAZIONE OTTIMIZZATO PER IL TRATTAMENTO DEL NEUROBLASTOMA

D. Orlando¹, C. Quintarelli^{1,2}, I. Boffa¹, M. Guercio¹, A. Petretto³, C. Lavarello³, M. Sinibaldi¹, F. Del Bufalo¹, E. Giorda⁴, M. Scarsella⁴, S. Petrini⁴, V.A. Polito¹, D. Pagliara¹, I. Caruana¹, B. De Angelis¹, F. Locatelli^{1,5}

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli; ³Laboratorio Proteomica, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ⁴Laboratorio Servizio, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁵Dipartimento di Pediatria, Università di Pavia, Pavia, Italy

Nonostante l'elevata rilevanza clinica degli approcci di immunoterapia basati su cellule T modificate con un recettore antigenico chimerico (CAR-T) nelle neoplasie linfoidi a cellule B, ad oggi, non si è riusciti a riprodurre risultati simili nel contesto dei tumori solidi. In questo studio dimostriamo come i domini CAR di costimolazione, così come le condizioni di coltura durante la produzione del prodotto GMP, possano influenzare drasticamente l'attività anti-tumorale delle cellule CAR-T nel modello di Neuroblastoma (NB). In particolare, abbiamo clonato due costrutti CAR di terza generazione specifici per l'antigene GD2 espresso in NB, e caratterizzati dai domini di costimolazione CD28.4-1BB o CD28.OX40. Abbiamo, inoltre, ottimizzato le condizioni di produzione GMP del prodotto T-CAR.GD2 utilizzando per la stimolazione o IL2 o la combinazione IL7/IL15. Abbiamo osservato che la presenza di OX40 nel CAR.GD2 induce una significativa espansione della componente CD4+, con un incremento del fenotipo "exhausted". La caratterizzazione *in vitro* è stata dirimente per spiegare i dati di attività antitumorale nel modello murino in cui abbiamo inoculato intraperitonealmente cellule tumorali SH-SY-5Y.FF. I nostri dati sperimentali dimostrano in maniera inequivocabile che il profilo "exhausted" delle T CAR.GD2.CD28.OX40 cresciute in IL2 è associato a incapacità di controllo tumorale, mentre la crescita delle cellule T CAR.GD2.CD28.4-1BB in IL7/IL15 ottimizza e potenzia l'attività anti-tumorale con la

sopravvivenza di tutti i topi trattati almeno fino al giorno +60 dopo l'infusione. Questi dati preclinici dimostrano che è possibile ottimizzare le terapie adottive CAR-T ponendo particolare attenzione al modello tumorale studiato, al costruito CAR e al metodo produttivo impiegato.

C010

PRIMO TRAPIANTO DI TIMO IN UN BIMBA AFFETTA DA SCID FOXN1

F. Zunica, M. Comini, G. Ongaro, P. Tanghetti, G. Carracchia, S. Guarisco, E. Soncini, E. Bertoni, L.D. Notarangelo, M. Olzai, A. Lanfranchi, G. Davies, F. Porta

Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy; UO Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy; AOU Sassari UO Neonatologia e TIN, Sassari, Italy; Laboratorio Cellule Staminali, Sezione Ematologia e Coagulazione, UO Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Italy; Immunology Department, GOSH, London, UK

C. nasce a termine da parto eutocico con dimensioni antropometriche nella norma. All'esame obiettivo neonatale presenta eritema al capo, alopecia diffusa, distrofia ungueale, assenza di ciglia e sopracciglia. Per tale peculiarità viene eseguito emocromo con riscontro di linfocitopenia (800 cell/mm³), indici RX torace che evidenzia assenza di ombra timica confermata ecograficamente ed inizia profilassi antivirale, antimicotica ed antimicrobica. In 5° giornata viene trasferita presso il nostro CTMO pediatrico. Gli esami immunologici mostrano grave deficit immunologico con risposta proliferativa ai mitogeni assente (PHA 5 X 10³ cpm), TRECs non rilevabili, sottopopolazioni linfocitarie compatibili con SCID T-B+NK+. L'analisi genetica NGS per pannello geni linfopenia evidenzia la presenza di due mutazioni in eterozigosi nel gene FOXN1. Alla luce della letteratura scientifica è stato concordato che il trapianto di timo rappresentasse l'unica terapia salvavita. Ai due mesi di età esegue trapianto di timo senza complicanze previo condizionamento con ATG e metilprednisolone. Nel post-trapianto, è emersa positività agli anticorpi antitireoperossidasi con TSH al di sopra dei limiti di norma, al momento non mandatori di terapia sostitutiva. La piccola non ha mai presentato febbre o segni riferibili ad infezioni. La storia clinica di C. risulta emblematica in quanto definisce come l'anomalia di cute ed annessi può rappresentare una red flag per la diagnosi precoce di immunodeficienza. Tale SCID, ad ereditarietà autosomica recessiva, è dovuta a

mutazione gene FOXN1 situato sul cromosoma 17 codificante per fattore di trascrizione winged-helix espresso selettivamente sulle cellule epiteliali di cute e timo, da qui le alterazioni cutanee associate all'immunodeficienza.

C011

APPLICAZIONE PRECOCE DELLA CPAP CON CASCO NEI REPARTI DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: FATTIBILITÀ ED OUTCOME

N. Decembrino¹, M. Pagani², A. Comelli¹, S. Recupero¹, E. Bergami¹, M. Piastra³, G. Giorgiani¹, M. Belliato², M. Zecca¹

¹Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; ²Rianimazione 2, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; ³Terapia Intensiva Pediatrica, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

INTRODUZIONE: La mortalità dei bambini oncoematologici ricoverati in terapia intensiva (ICU) per insufficienza respiratoria (ARF), sottoposti a ventilazione meccanica (MV), oscilla tra 40-80%. Obiettivi Valutare fattibilità ed efficacia della applicazione precoce della CPAP in reparto di Oncoematologia pediatrica (OEPed) per ridurre l'insorgenza di ARF e il ricovero in ICU per MV.

MATERIALI E METODI: Analisi dei pazienti trattati presso l'OEPed del Policlinico San Matteo di Pavia, da ottobre 2011 a ottobre 2016, mediante CPAP con helmet (caschi Dimar, generatore Easy Flow monitor, Covidien), in prima linea o rescue, a scopo terapeutico o palliativo.

RISULTATI: Analizzabili i dati di 26/32 trattati, 15 maschi e 11 femmine, età mediana 12 anni (2-20); 18 pazienti sottoposti ad allo-TCSE, 8 a chemioterapia. La polmonite infettiva è stata la principale causa di ARF (16/26 pazienti, 61.5%), in 9/16 casi ad etiologia virale. SaO₂ media in aria ambiente 86%, FR media 46 atti/min. La hCPAP è stata applicata in 19/26 pazienti a scopo curativo, in 7/26 palliativo, per una media di 11 giorni (4-34); in 6 pazienti dopo insuccesso dell'ossigenoterapia ad alto flusso (HFNO₂). Non ci sono stati fallimenti per discomfort né eventi avversi legati alla hCPAP. Dieci pazienti sono stati trasferiti in ICU (34,6%) di cui 1 solo deceduto. Solo 3 pazienti hanno richiesto MV, in 2/3 associata ad ECMO. Elevati livelli di FiO₂ in corso di hCPAP correlano col trasferimento in ICU e la MV.

CONCLUSIONI: La hCPAP è ben tollerata; applicata precocemente in reparto, riduce l'evoluzione dell'ARF, la necessità di trasferimento in ICU e di MV.

MEDICI - Posters

P001

CARCINOMA MIOEPITELIALE DELLA VESCICA METASTATICO RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON METHOTREXATE AD ALTE DOSI

M. Provenzi, E. Giraldi, C. Foglia, L. Cavalleri, L. Sana, F. Bruni, L. Morali, M. Calvi, L. D'Antiga

Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

Segnaliamo una risposta superiore all'atteso (riduzione oltre il 70% della malattia metastatica) al trattamento con MTXHD in carcinoma mioepiteliale della vescica con metastasi resistente a più linee di trattamento. In una bambina di 7 anni con comparsa di macroematuria, riscontro di una massa neoplastica di origine vescicale con metastasi polmonari multiple. Alla RNM: massa solida policiclica con epicentro a livello della cupola vescicale in sede mediana di 6,5 x 5,5 x 5 cm con componenti vegetante endoluminale pluripolipoide ed esofitica extra-viscerale. Alla TC Torace multiple lesioni subcentimetriche nodulari bilaterali ubiquitarie. Istologia biotica: neoplasia costituita da elementi epiteliomorfi con nucleo vescicoloso con piccoli nucleoli evidenti, presenza di stroma mixoide rare mitosi, alla FISH possibile traslocazione di EWS. Diagnosi carcinoma mioepiteliale. Somministrati 2 cicli VAI(Vincristina, Adriamicina, ifosfamide) 2 cicli Gemcitabina-Cisplatino, 2 cicli

VIT(vincristina,irinotecan); le rivalutazioni seriate hanno mostrato malattia stabile. Anche in presenza di malattia metastatica si è proceduto a cistectomia parziale. Nella fase adiuvante si somministrava RT addominopelvica e sui campi polmonari. Seguiva mantenimento con Vinorelbina-ciclofosfamide, interrotto dopo 9 cicli in assenza di malattia in sede addominopelvica ma con malattia polmonare persistente. Dopo 6 mesi dallo stop netta progressione di malattia: numerose lesioni nodulari bilaterali, la maggiore al lobo inferiore di sinistra di 25 mm, sono inoltre comparse adenopatie ilari bilaterali del diametro di 2 cm. Somministrati 4 cicli con Methotrexate ad alte dosi 5 gr/mq ogni 15 giorni ottenendo regressione di oltre il 70% della malattia polmonare. Si è proseguito con cicli di MTXHD mensili e Vinorelbina settimanale, dopo il 6° ciclo malattia stabile. Iniziato mantenimento con MTX e 6mercaptopurina. Dopo 6 mesi la TC ha documentato lesioni polmonari subcentimetriche e regressione delle adenopatie ilari. Il Carcinoma mioepiteliale è un tumore maligno inizialmente descritto nelle ghiandole salivari e nella cute rare le localizzazioni viscerali. La risposta alla CT è incerta, i farmaci più comunemente utilizzati sono l'ifosfamide il cisplatino e l'etoposide. Nel nostro caso questi farmaci non hanno determinato risposte significative. La sospensione del trattamento ha portato a progressione polmonare. Il MTXHD ha mostrato di avere efficacia supe-

riore all'atteso e di essere ben tollerato. La nostra segnalazione in una neoplasia "orfana" di farmaci di comprovata efficacia necessita di ulteriori conferme (Tabella 1).

Tabella 1.

TERAPIA	PERIODO	FARMACI E DOSI	RISPOSTA AL TRATTAMENTO
1° ciclo VNI (Vincristina, Redemide, Docetaxel)	Dal 24.08 al 26.08.2013	-VCR 1.5 mg/mq il 24.08 -DO 30 mg/m ² dal 24 al 26.08 -DOXO 45 mg/m ² /d dal 24 al 25.08	MALATTIA STABILE
2° ciclo VNI	Dal 16.09 al 18.09.2013		
3° ciclo Cisplatino e Gemcitabina	Dal 7.10 al 08.10.2013	-CIS 70 mg/mq il 7.10 per 24 ore -GEM 1g/mq il 7.10, il 14.10 e il 21.10	MALATTIA STABILE
4° ciclo Cisplatino e Gemcitabina	Dal 5.11 al 6.11.2013		
5° ciclo VIT (Vincristina, Irinotecan, Temozolamide)	Dal 27.11 al 4.12.2013	-VCR 1.5 mg/mq il 27.11 e il 4.12 -irinotecan 50 mg/mq/d dal 27.11 al 28.11 -Temozolamide 300 mg/mq/d per os dal 27.11 al 28.11	MALATTIA STABILE
6° ciclo VIT	Dal 17.12 al 24.12.2013		
CYSTECTOMIA PARZIALE (16.01.2014)			
7° ciclo VIT	Dal 27.01 al 3.02.2014		MALATTIA POLMONARE STABILE, ASSENZA DI MALATTIA VESICALE
8° ciclo VIT	Dal 17.02 al 24.02.2014		
9° ciclo Cisplatino e Gemcitabina	Dal 17.03 al 18.03.2014		MALATTIA POLMONARE STABILE, ASSENZA DI MALATTIA VESICALE
10° ciclo Cisplatino e Gemcitabina	Dal 7.04 al 8.04.2014		
RADIOTERAPIA 45 Gy su pelvi addome inferiore destra (59.8 Gy su vescica + 32 Gy su letto polmonare) (dal 11.06 al 12.09.2014)			
11° ciclo di terapia di mantenimento (Vincristina, Cyclofosfamide)	Dal 25.08.2014 a luglio 2015	Ogni ciclo: -VNI 25 mg/mq per 21 giorni -DOX 25 mg/mq e 77.14 e 211 mg/mq di ogni ciclo	MALATTIA POLMONARE STABILE, ASSENZA DI MALATTIA VESICALE
STOP TERAPIA			
12° ciclo HD MTX	Da luglio 2015 a febbraio 2016	Ogni ciclo MTX 5 g/mq in 24 ore	PROGRESSIONE DI MALATTIA A LIVELLO POLMONARE (febbraio 2016)
13° ciclo HD MTX	1° ciclo 18.02.2016 2° ciclo il 22.02 3° ciclo il 7.03 4° ciclo il 23.03		riduzione >70% DELLA MALATTIA POLMONARE
14° ciclo HD MTX + vincristina	5° ciclo 05.04.2016 6° ciclo 30.05 7° ciclo 27.06 8° ciclo 25.07 9° ciclo 23.08	Ogni ciclo MTX 5 g/mq in 24 ore, seguito da 1 dose settimanale di VNI 25 mg/mq per 3 settimane	MALATTIA POLMONARE STABILE
15° ciclo HD MTX + vincristina	Dal 27.08.2016 per 6 mesi	-GMP 50 mg/mq/d -MTX 20 mg/mq 1 dose settimanale	MALATTIA POLMONARE STABILE

P002

RABDOMIOSARCOMA DELLE VIE BILIARI: LA CASISTICA DEI CENTRI AIEOP

K. Perruccio, V. Cecinati, A. Scagnellato, G. Bisogno, A. Ferrari

Oncoematologia Pediatrica di Perugia, Pescara, Padova e INT Milano, Italy

INTRODUZIONE: Il rabdomiosarcoma delle vie biliari (BT-RMS) è un tumore raro, ma è la causa più frequente di ittero ostruttivo maligno nel paziente pediatrico. La diagnosi può essere difficile ed il trattamento di scelta è stato per molti anni la chirurgia, con conseguenze spesso invalidanti in considerazione della sede di malattia.

PAZIENTI E METODI: Nei protocolli RMS 79, 88 e 96 sono stati arruolati 11 pazienti con BT-RMS. L'età mediana era 3 anni (range: 0.02-11). La sede primitiva era il coledoco o il fegato. L'istologia prevalente era embrionale. La chirurgia ha rappresentato l'atto terapeutico iniziale in 5 pazienti (45%). Gli altri hanno ricevuto chemio e radioterapia secondo i protocolli in atto. Due casi presentavano metastasi polmonari. Tre pazienti sono stati sottoposti a chirurgia differita.

RISULTATI: Il tempo mediano intercorso fra diagnosi ed inizio del trattamento è stato di 0.9 settimane (range: 0-16.5). Otto pazienti hanno ottenuto la remissione completa, 2 dopo chirurgia differita; 4 pazienti sono recidivati/progrediti e deceduti per malattia; 1

paziente è deceduto per tossicità dopo trapianto di fegato. Sei pazienti sono vivi ed in remissione ad un follow-up mediano di 11 anni (range: 8-30).

CONCLUSIONI: Questa casistica è la seconda per numerosità ad una precedente pubblicata nel 1985 (1). La chemioterapia neoadiuvante e la radioterapia hanno ridotto notevolmente la necessità di un approccio chirurgico demolitivo e migliorato l'outcome (55% vs 33%). La sede di malattia non ha inciso sulla prognosi, essendo stata questa influenzata da fattori quali l'età, lo stadio e l'istologia (Tabella 1).

Tabella 1.

Pazienti	Sesso	Età	Chirurgia iniziale	Stadio (IRS/TNM)	Istologia	Chirurgia differita	Radioterapia	Outcome
1	F	0.02	Conservativa	II/T2aN0M0	LMS	NO	NO	Vivo
2	M	2.5	Biopsia	II/T2aN0M0	ARMS	SI	NO	Recidiva
3	M	11	Radicale	IV/T4bN2M0	ARMS	NO	NO	Recidiva
4	M	3	Conservativa	II/T1aN0M0	ERMS	NO	SI 41.6 Gy	Vivo
5	F	11	NO	IV/T4bN1	ERMS	NO	NO	Recidiva
6	M	6	Biopsia	II/T2aN0M0	ERMS	NO	NO	Vivo
7	M	7	Biopsia	II/T2aN0M0	ERMS	SI	SI 40 Gy	Vivo
8	F	1.5	Biopsia	II/T2aN0M0	ERMS	SI (Tx Regalo)	NO	Deceduto per tossicità
9	F	2.7	Conservativa	II/T2aN0M0	BRMS	NO	SI 40 Gy	Vivo
10	M	7.9	Radicale	IV/T4bN2M0	ERMS	NO	NO	Recidiva
11	M	1.4	Biopsia	II/T2aN0M0	ERMS	SI	NO	Vivo

LMS=leiomiomasarcoma; ARMS=rabdomiosarcoma alveolare; ERMS=rabdomiosarcoma embrionale; BRMS=rabdomiosarcoma botrioide; Tx=trapianto

BIBLIOGRAFIA

1. Ruymann FB, Raney B jr, Crist WM, Lawrence W, Lindberg RD, Soule EH. Rhabdomyosarcoma of the Biliary Tree in Childhood. Cancer.1985;56:575-581.

P003

SEQUENZIAMENTO DEL DNA TUMORALE LIBERO CIRCOLANTE IN PAZIENTI AFFETTI DA RABDOMIOSARCOMA PEDIATRICO

L. Tombolan¹, A. Zin², P. Bonvini², R. Alaggio³, L. Santoro³, G. Bisogno¹

¹Dipartimento Salute Donna e Bambino, Unità di Oncoematologia, Università di Padova; ²Istituto di Ricerca Pediatrica, IRP, Padova; ³Dipartimento di Patologia, Università di Padova, Italy

Il rabdomiosarcoma (RMS) rappresenta il più frequente tumore dei tessuti molli in età pediatrica. Due sono i maggiori istotipi: alveolare (ARMS) ed embrionale (ERMS). Il fattore prognostico più importante è la presenza di metastasi alla diagnosi. Nonostante il notevole aumento della sopravvivenza, il RMS rimane un tumore con prognosi infausta e una diagnosi accurata e precoce rappresenta uno dei migliori strumenti per il successo della cura dei pazienti. Le biopsie liquide e in particolare il DNA tumorale circolante (ctDNA) sono uno strumento potente e non invasivo per identificare nuovi marcatori nei tumori solidi. La nostra ricerca si propone di utilizzare un approccio di sequenziamento di nuova generazione (NGS) in campioni biotipici e di plasma di pazienti RMS allo scopo di indagare il profilo mutazionale. Abbiamo utilizzato un approccio di sequenziamento mirato per il ctDNA e un approccio globale (WES) per i tumori primari e controlli. Le varianti (SNV e InDel) identificate sono state analizzate con il programma Ingenuity Variant. Abbiamo identificato sia varianti in geni già associati al RMS (BRAF, FGFR4) sia alterazioni non ancora descritte.

te nel RMS (CDH7, JAK1, GNAQ). Abbiamo anche identificato varianti somatiche e costitutive in geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci come ABCB1, SLC22A1, CYP2A6. Inoltre, abbiamo osservato molte più varianti nel ctDNA rispetto alle biopsie di tumore primario, con un tasso di mutazione simile in ARMS ed ERMS. Infine, abbiamo identificato un profilo mutazionale unico per ciascun paziente e ciò supporta l'idea che un trattamento personalizzato potrà essere più efficace nella cura dei tumori.

P004

L'USO DEL PROTOSSIDO D'AZOTO DURANTE LE MANOVRE DOLOROSE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

L. Sergi

Azienda Ospedaliera OIRM/S. Anna, Torino, Italy

INTRODUZIONE: La miscela di protossido d'azoto/O₂ (50:50) viene utilizzata come sedoanalgesia per procedure dolorose in ambito pediatrico. E' utilizzato da tempo in diversi ospedali pediatrici di tutto il mondo perché si può usare in sicurezza e con facilità dal personale medico ed infermieristico debitamente formato. Nella unità di day hospital del presidio ospedaliero infantile regina margherita (OIRM) di Torino i pazienti vengono sottoposti più volte durante l'iter diagnostico terapeutico a manovre dolorose. Le più frequenti sono: - puntura lombare, - aspirato midollare, - rimozione catetere venoso centrale (CVC), - posizionamento cannule periferiche, - cateterismi vescicali, - biopsie ossee, - medicazioni chirurgiche. Fino al 2013 le procedure avvenivano in narcosi con l'intervento esclusivo dell'anestesista così da ridurre la percezione del dolore durante questi momenti. Dalla primavera del 2013 la struttura di DH onco-ematologico è stata scelta, insieme alla sala gessi ed al pronto soccorso, per l'inizio di un progetto pilota all'interno dell'azienda ospedaliera OIRM con l'obiettivo di capire se fosse stata possibile un'alternativa alla seduta in narcosi con l'anestesista. A distanza di 4 anni l'uso del protossido è diventato una valida alternativa da proporre al paziente. E' interesse dell'equipe infermieristica del centro capire quali siano i vantaggi di una scelta rispetto all'altra.

MATERIALI E METODI: Lo studio è di tipo osservazionale retrospettivo presso l'unità di Day Hospital dell'Oncologia pediatrica. Dell'OIRM. Sono stati raccolti ed analizzati dati a partire da gennaio 2014 relativi al numero di procedure eseguite quotidianamente, sia in sedazione col protossido d'azoto, sia in narcosi con l'anestesista.

OBIETTIVO PRINCIPALE: Valutare il numero di manovre eseguite in sedoanalgesia con l'uso del protossido d'azoto confrontandolo con gli anni precedenti per verificare un reale incremento dell'uso di tale procedura.

OBIETTIVI SECONDARI: 1. Quantificare i costi di una seduta col protossido d'azoto ed una con l'intervento dell'anestesista. 2. Verificare vantaggi e svantaggi per bambini e operatori nell'uso della sedoanalgesia con protossido rispetto alla narcosi.

CONCLUSIONI: Per la gestione del dolore l'uso del P.A: si è rilevato una metodica: • Efficace; • Sicura; • Maneggevole; • Con un rapido onset d'azione; • Con breve durata d'azione; • Con elevato indice d'azione; • Facile da somministrare; • Ben accetto da bambini e genitori. Questo comporta una facilitazione nell'esecuzione della sedazione e quindi anche una rapida dimissione del paziente, riducendo anche l'impiego del personale durante post sedazione. E' un sistema che rende le procedure più agevoli per gli operatori e meno traumatico per gli utenti (bambini e genitori).

P005

STUDIO DI FASE 1/2 DI LAROTRECTINIB, INIBITORE SELETTIVO DI TRK, IN PAZIENTI PEDIATRICI CON TUMORE

M. Casanova¹, L. Bergamaschi¹, M. Pierobon², M.C. Affinità², A. Indini¹, E. Barzanò¹, M.C. Cox³, S.G. DuBois⁴, T.W. Laetsch⁵, A. Ferrari¹, G. Bisogno²

¹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy; ²Padova University, Padova, Italy; ³Loxo Oncology, Inc, South San Francisco, CA, USA; ⁴Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, MA, USA; ⁵University of Texas Southwestern Medical Center/Children's Health, Dallas, TX, USA

Le neurotrofine e i loro recettori TRKA/B/C (codificati dai geni NTRK1/2/3) sono fattori di crescita che regolano crescita, differenziazione e sopravvivenza dei neuroni. Numerosi tumori presentano traslocazioni del dominio chinasi di NTRK1/2/3, mutazioni del sito di legame di TRK o amplificazioni di NTRK. Tra i tumori pediatrici, traslocazioni di NTRK sono state descritte in: fibrosarcoma infantile, sarcomi indifferenziati, nefroma mesoblastico congenito, carcinoma papillare della tiroide, gliomi e leucemia linfoblastica acuta Ph-like. Larotrectinib è il primo farmaco in fase di sviluppo che inibisce selettivamente TRKA/B/C, in grado di inibire la crescita tumorale in modelli preclinici e ottenere risposte clinicamente significative e durature in pazienti adulti con traslocazioni di NTRK trattati nello studio di fase 1. E' stato pertanto iniziato negli Stati Uniti nel dicembre 2015 uno studio di fase 1/2 pediatrico, di Larotrectinib in pazienti con tumore avanzato di età compresa tra 1 e 21 anni, a partire da 1 mese di vita per i pazienti con traslocazione di NTRK. Sono arruolabili anche pazienti con fibrosarcoma infantile non ancora sottoposti alla chirurgia. Larotrectinib viene somministrato continuativamente per os due volte al giorno in cicli di 28 giorni; è disponibile in formulazione liquida e in capsule. Una volta identificata la dose massima tollerata nello studio di fase 1, inizierà la fase 2 in: - fibrosarcoma infantile; - tumori solidi non SNC; - tumori SNC. L'obiettivo primario della fase 2 è la percentuale di risposte obiettive; durata della risposta e sopravvivenza libera da eventi sono obiettivi secondari. L'arruolamento è stato recentemente esteso all'Europa.

P006

IL RITARDO DIAGNOSTICO NEGLI ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI AFFETTI DA TUMORE SOLIDO. UNO STUDIO PRESSO L'AREA GIOVANI CRO

A. Campello¹, E. Coassin¹, S. Birri², C. Elia¹, M. Gigante¹, G. Franchin¹, M. Mascarin¹

¹Area Giovani, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico CRO Aviano, Aviano (PN); ²Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico CRO Aviano, Aviano (PN), Italy

OBIETTIVI: Studiare il ritardo diagnostico di pazienti adolescenti e giovani adulti affetti da tumore solido.

METODI: E' stata analizzata una serie retrospettiva di 329 pazienti con tumore solido di età 14-24 anni seguiti presso l'Area Giovani CRO dal 1998 al 2015. E' stato calcolato il "ritardo diagnostico", definito come intervallo di tempo dall'inizio sintomi alla diagnosi di tumore, e rapportato a variabili del paziente, della malattia (istologia, sede) e del medico. Sono state valutate le componenti del ritardo, come tempo dall'esordio dei sintomi al primo contatto con un medico ("ritardo del paziente"), all'invio a un oncologo ("ritardo dell'invio"), alla diagnosi finale ("ritardo dell'oncologo").

RISULTATI: Tra i 194 pazienti eleggibili, la media del "ritardo diagnostico" è risultata di 90 giorni (IQ range 42,8-162,3). E' emersa un'associazione tra "ritardo diagnostico" e primo medico incontrato (Figura 1): ritardo mediano 103 giorni per MMG/Pediatra, 135 per specialista non oncologo, 58 per Pronto Soccorso e 142 per altre figure professionali non mediche ($p < 0.001$). Si è osservato un trend di aumento del "ritardo diagnostico" per sarcomi e tumori di arti e sedi profonde. La media del "ritardo del paziente" e "ritardo dell'invio" mostrano trend opposti per le fasce d'età 14-19 (rispettivamente 46,6 e 68,3 giorni) e 20-24 anni (rispettivamente 23,5 e 187,1 giorni).

CONCLUSIONI: Il "ritardo diagnostico" sembra dipendere dalla figura professionale alla quale il paziente si rivolge per primo. Si conferma che negli adolescenti il "ritardo del paziente" sembra avere sul ritardo totale un contributo maggiore che nei giovani adulti.

Figura 1.

P007

L'ATTIVITÀ MULTIDISCIPLINARE INTEGRATA IN UN HOSPICE PEDIATRICO

F. Borrometi, L. Celentano, R. Capasso, B. Palmentieri, L. Saggiomo, F. Stea, A. Di Natale, G. Catuogno

A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Terapia del Dolore e Cure Palliative, Napoli, Italy

INTRODUZIONE: Le Cure Palliative Pediatriche (CPP) sono definite dall'OMS come l'attiva presa in carico globale di corpo, mente e spirito del bambino finalizzata al benessere del paziente/famiglia ed a promuovere la qualità della vita nella fase terminale. In tale ambito, l'Hospice è il luogo dove l'assistenza viene erogata attraverso un intervento multidisciplinare in relazione alle mutevoli situazioni biologiche, psico-relazionali, sociali e cliniche del paziente.

DESCRIZIONE: Presso il P.O. Pausilipon di Napoli è attivo dal 2015 l'Hospice pediatrico "Alma Mater". La struttura si presenta come un ambiente a basso impatto di medicalizzazione simile ad un'abitazione/residence più che ad un reparto ospedaliero. Essa può ospitare contemporaneamente due pazienti/famiglie e garantisce assistenza h.24 fornita da un'equipe multidisciplinare composta da medico palliativista, infermiera, psicologo e musicoterapista.

METODOLOGIA DI INTERVENTO: L'approccio multidisciplinare è in linea con lo spirito delle CPP secondo un modello bio-psico-sociale e prevede interventi integrati: farmacologici mirati al controllo e alla gestione del dolore e dei sintomi disturbanti secondari alla patologia; psicologici finalizzati alla riduzione dello stress e del disagio psicofisico attraverso colloqui clinici, attività ludico-espressive, Terapie Non Farmacologiche e musicoterapia. La struttura ha accolto finora 12 pazienti (0-18 anni) affetti da patologie onco-ematologiche in fase palliativa per un periodo di degenza media di circa una settimana.

CONCLUSIONI: L'esperienza maturata nell'Hospice in occasione dell'assistenza rivolta ai suddetti pazienti ha permesso di riscontrare l'efficacia di tale approccio che ha favorito la continuità assistenziale sostenendo la famiglia nel passaggio alla fase terminale e ha facilitato la comunicazione tra le diverse figure professionali.

P008

FOLLOW-UP IN LUNGO-SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO: RISVOLTI PSICOLOGICI E POSSIBILE TRATTAMENTO

B. Palmentieri, R. Cuccurullo, R. Capasso, A. Pinto

Azienda di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon, Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Napoli, Italy

INTRODUZIONE: Man mano che ci si allontana dalla diagnosi di tumore e dal fine-terapia, la probabilità che la malattia si ripresenti si riduce, mentre aumenta la possibilità che si manifestino, a causa dei tratta-

menti e dell'ospedalizzazione, effetti tardivi, problemi clinici/psicologici comparsi durante la malattia o dopo la cura. Il termine "lungo-sopravviventi" consente di mantenere l'attenzione sulle sequele che compromettono qualitativamente la vita.

OBIETTIVI: Evidenziare attraverso intervento integrato medico-psicologo, durante l'ambulatorio follow-up/off-therapy, se e quali risvolti psicologici il tumore comporta ed eventuale trattamento.

METODOLOGIA E RISULTATI: Da gennaio a dicembre 2016, si valutano nell'ambulatorio 280 pazienti, età tra i 5 e i 14 anni al momento della diagnosi di neoplasia. Le problematiche emergenti dai pazienti, ormai lungo-sopravviventi di età compresa tra i 7 e i 16, riguardano due macro-aree: gestione delle relazioni con i coetanei e rapporto con il cibo. Si osserva che non si richiede autonomamente aiuto per tali difficoltà che, rispetto al superamento della patologia, perdono importanza. Ma se esplorate, attraverso intervista semi-strutturata, divengono visibili agli occhi dei pazienti e dei loro genitori che ne riconoscono così l'incidenza. Ciò ha consentito di trattarle mediante approfondimento/ valutazione psicologica nella struttura oppure con invio sul territorio per esigenze della famiglia, attuando un secondo livello di intervento.

CONCLUSIONI: L'esperienza di approfondimento/valutazione psicologica, rivolta ai lungo-sopravviventi e avvenuta negli anni con accessi sempre più frequenti, evidenzia l'efficacia dell'approccio integrato e rende possibile un ponte tale da consentire che la problematica, scaturita parzialmente o totalmente dalla malattia, venga trattata adeguatamente.

P009

LE CELLULE TUMORALI CIRCOLANTI NEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI PEDIATRICI

A. Zin¹, M. Manicone², L. Tombolan³, E. Rossi^{2,4}, R. Vidotto², P. Bonvini¹, L. Santoro⁵, R. Alaggio⁵, R. Zamarchi², G. Bisogno³

¹Istituto di Ricerca Pediatrica "Città della Speranza", Padova; ²IOV-IRCCS, Padova; ³Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; ⁴Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia, Università degli Studi di Padova; ⁵Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova, Italy

INTRODUZIONE: I Sarcomi dei Tessuti Molli (STM) sono un gruppo eterogeneo di tumori mesenchimali che rappresenta l'8-10% delle neoplasie pediatriche; la presenza di metastasi alla diagnosi è un fattore prognostico negativo. Scopo dello studio è quantificare le Cellule Tumorali Circolanti (CTC) nel sangue periferico e isolarle per valutarne le caratteristiche biologiche.

METODI: In 9 pazienti pediatrici affetti da STM (età media 10 anni) abbiamo isolato le CTC, da sangue periferico (SP) e da aspirato midollare (AM); le CTC EpCAM-positive sono state isolate mediante la piastrinaforma CellSearch (CS) mentre le CTC EpCAM-negative o a bassa espressione di EpCAM sono state isolate con l'Autoprep Sample Collection Device (ASCD).

RISULTATI: In 4 dei 9 pazienti arruolati (44%) il SP è risultato positivo per entrambe le sottopopolazioni. I 6 AM presentavano cellule EpCAM-positive e/o negative; 5 dei 6 AM (83%) mostravano almeno 1 CTC sia al CS che all'ASCD. Il numero di cellule EpCAM-negative era maggiore rispetto a quelle positive (differenza statisticamente non significativa). Abbiamo anche valutato l'espressione di Desmina in 5 SP, rilevando così un aumento dei pazienti CTC positivi: 60% di pazienti col saggio CS-standard vs 80% col CS-Desmina, e 40% col saggio ASCD-standard vs 60% con ASCD-Desmina.

CONCLUSIONI: L'utilizzo di anticorpi specifici per cellule epiteliali (anti-EpCAM) e mesenchimali (anti-Desmina) ha permesso di dimostrare l'eterogeneità tumorale nel sangue periferico. Gli studi molecolari in corso consentiranno di comprendere se la transizione epitelio-mesenchimale è responsabile dei fenotipi osservati e, soprattutto, se essi siano associati a fattori prognostici/predittivi noti.

P010

IPERTENSIONE REFRAATTARIA E STROKE EMORRAGICO IN GIOVANE PAZIENTE CON DREPANOCITOSI: UN CASO DI PARAGANGLIOMA MULTIFOCALE SECERNENTE

A. Ferrari¹, C. Gorio², E. Bertoni², A. Agostini¹, L.D. Notarangelo², F. Porta²

¹Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia; ²U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

La drepanocitosi è un'emoglobinopatia, le cui complicanze derivano dalla falcizzazione delle emazie e dalla conseguente vaso-occlusione; tra queste lo stroke ha un'incidenza cumulativa dell'11% entro i 18 anni. Il paraganglioma (PG) è una neoplasia rara in età pediatrica (0,3 casi/milione/anno), raramente associata a cardiomiopatia dilatativa. Riportiamo un caso di paraganglioma in ragazzo di 15 anni con drepanocitosi, trattato in precedenza con enalapril per iniziale dilatazione ventricolare attribuita a grave anemia. Il paziente è stato ricoverato per grave ipertensione arteriosa e stroke emorragico temporo-parieto-occipitale dx, esito in emianopsia sx; dopo tale evento, attribuito alla patologia di base, ha iniziato trattamento con amlodipina, per controllare i picchi ipertensivi, e scambi manuali. Data la comparsa di cardiopalmo, sudorazione e la persistenza di ipertensione ha eseguito dosaggio urinario delle catecolamine, risultato patologico, ed ecografia addominale con riscontro di massa retroperitoneale, compatibile in RMN con paraganglioma; PET e scintigrafia con MIBG hanno evidenziato altre 2 lesioni satelliti. Dopo preparazione farmacologica, è stata effettuata asportazione chirurgica radicale delle 3 lesioni con normalizzazione dei valori pressori. All'esame istologico è emerso un quadro di paraganglioma secernente multicentrico positivo per sinaptofisina e cromogranina A con mutazione SDHB Y61, le cui caratteristiche depon-

gono per “high- risk” con possibilità di recidiva locale, evoluzione verso paraganglioma maligno metastatico e sviluppo di altra neoplasia. La drepanocitosi è una patologia multiorgano; la relativa frequenza dello stroke e delle complicanze secondarie all’anemia rende complessa la diagnosi differenziale con altre condizioni rare in età pediatrica, come il paraganglioma, e richiede l’adozione di un approccio multidisciplinare.

P011

MULTIPLE MUTAZIONI IN GENI ASSOCIATI ALL'ADENOCARCINOMA DEL COLON: ANALISI DEI RISULTATI DI SEQUENZIAMENTO MASSIVO DELL'ESOMA E ARRAY-CGH IN PAZIENTE DI 15 ANNI

S. Cardellicchio, C. Cecchi, P. Scalini, C. Rosa, S. Giglio, C. Favre, A. Tamburini

Oncoematologia, Ospedale Meyer, Firenze, Italy

Descriviamo i risultati delle indagini genetiche effettuate in un paziente di 15 anni con adenocarcinoma intestinale a medio grado di differenziazione, con metilazione del gene MGMT, amplificazione di HER2 e di MET e privo di riarrangiamento del gene ROS1, ALK, TRKA, BRAF, deceduto in 16 mesi dopo cinque linee di trattamento. Il sequenziamento massivo dell’esoma con piattaforma Illumina HiSeq 1000 ha evidenziato nell’esone 1 del gene BCL2A1 una variante ereditata da entrambi i genitori (c.245G>A); nell’esone 33 del gene POLE una variante c4187A>G ereditata dal padre ed in quello 19 una variante c.2083T>A ereditata dalla madre; nell’esone 22 del gene ATM una variante c3161C>G ereditata da entrambi i genitori. Mediante array-CGH sono state dimostrate: una delezione interstiziale 4q32.3 del gene MARCH-1, ereditata dalla madre ed una delezione interstiziale 7q11.22 del gene AUTS2 ereditata dal padre. La mutazione presente in omozigosi del gene BCL2-A1 coinvolto nei processi di embriogenesi e tumorigenesi, è riportata nel database HGMD e risulta associata ad un incrementato rischio di carcinoma del colon retto. Le varianti dei geni POLE e ATM in eterozigosi, di significato patogenetico incerto, non riportate in letteratura ma in ClinVar, archivio che riporta le correlazioni tra varianti clinicamente significative e fenotipi, correlano con aumentata suscettibilità al tumore del colon. Le varianti del gene POLE, identificate nel nostro paziente, potrebbero correlare con una più precoce insorgenza ed un decorso maggiormente aggressivo. Difficile risulta al momento correlare le delezioni dimostrate nei geni MARCH-1 e AUTS2 con l’adenocarcinoma in assenza di studi di espressione proteica.

P012

I RADIOCARTONI: UNA STRATEGIA PER RIDURRE I TRATTAMENTI RADIOTERAPICI IN ANESTESIA

G. Scimone, L. Cecere, F. De Nigris, S. Finelli, G. Grimaldi, D. Lamberti, I. Magliano, D. Maiorano, T. Ronga, V. Visciano, D. Di Gennaro

A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, S.S. Radioterapia Pediatrica, Salerno, Italy

L’immobilizzazione è un requisito fondamentale per un corretto trattamento radioterapico, in cui l’obiettivo è indirizzato non solo alla cura del tumore, ma anche alla riduzione delle sequele tardive per un miglioramento della qualità della vita futura dei piccoli pazienti. Nei bambini più piccoli, e in qualcuno più grande non collaborante, si rende pertanto necessaria l’anestesia, a costo però, di ulteriori effetti collaterali e stress emotivo anche per i caregiver. La Radioterapia Pediatrica di Salerno nata nel 2008, ha trattato ad oggi 160 bambini tra i 2 ed i 16 anni di cui 20 in anestesia, 30 nell’ultimo anno, di cui solo 1 in anestesia. Per evitare la sedazione, oltre a creare l’Isola dei Tesori, una sala di attesa “fantastica” decorata con simpatici murali, abbiamo pensato di proiettare dei cartoni animati, con l’ausilio di un tablet, durante la seduta di radioterapia. In questo modo i bambini, guardando i “Radiocartoni”, rimangono incantati e completamente estraniati da ciò che li circonda, mantenendo così la totale immobilità (Figura 1). Questa strategia consente di catturare l’attenzione dei piccoli, di isolarli dall’ambiente freddo e tecnologico del bunker e portarli in un loro mondo fantastico. In tal modo abbiamo ridotto il numero di trattamenti eseguiti in anestesia: ad oggi il miglior risultato ottenuto è stata l’irradiazione a sede addominale per 10 sedute di un bambino di 2 anni e 4 mesi. I “Radiocartoni”, dunque, sono utilizzati in quasi tutti i casi di irradiazione pediatrica con un miglioramento della compliance generale.

Figura 1.

P013

USO DEL PLERIXAFLOL PER LA MOBILIZZAZIONE DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE IN PAZIENTI POOR MOBILIZERS. ESPERIENZA DELLA UNITÀ OPERATIVA DI SAN GIOVANNI ROTONDO

A. Spirito¹, A. Maggio¹, L. Miglionico¹, M. Maruzzi¹, R. De Santis¹, A. Ciliberti¹, E. Manca², A. Pacilio², A. Petraccaro², S. Gorgoglione², M. Pettoello Mantovani², S. Ladogana¹

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università

degli Studi di Foggia; ²UOC Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS, “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

La chemioterapia ad alte dosi seguita da Trapianto autologo di PBSC rappresenta una terapia di salvataggio per pz con neoplasie maligne refrattarie o recidivate. Il 10% dei pz pediatrici sottoposti a mobilizzazione di CD34+ sono poor mobilizers (CD34+ <10/μl). Il Plerixaflor è indicato in aggiunta al trattamento con G-CSF in questi pazienti. Non ci sono precise raccomandazioni sull'uso del Plerixaflor in età pediatrica, sulla base dei risultati ottenuti nell'adulto, è stato impiegato nel bambino con percentuali di successo tra il 60-100%, in assenza di effetti collaterali maggiori. Nel nostro centro due pazienti di 16 e 18 anni con neuroblastoma disseminato pluritratato (pz 1) e medulloblastoma anaplastico sottoposto a RT bifrazionata cranio-spinale (pz 2) sono stati avviati al trapianto dopo trattamento con Plerixaflor. Il pz 1 dopo due tentativi falliti con G-CSF (CD 34+ 0,11/μl) ha praticato mobilizzazione con G-CSF per 5 gg (CD 34+ 0,15/μl) seguito da Plerixaflor a distanza di 6 ore dall'ultimo G-CSF con 1° raccolta aferetica di 13 cellule/μl e 2° raccolta con 22 cellule/μl a distanza di 24 ore, raccolta che ha permesso il trapianto autologo. Il pz 2 dopo un primo tentativo fallito ha praticato un nuovo ciclo mobilizzante+G-CSF per 5 gg con raccolta insufficiente di CD34+, seguito da Plerixaflor con raccolta di 66/μl CD34+ per cui è stato possibile avviarlo al doppio trapianto autologo. Dalla nostra esperienza possiamo concludere che il Plerixaflor può essere utile per la mobilizzazione in bambini pesantemente pretrattati consentendo una resa di CD34 ottimale ed evitando così l'espianto di midollo osseo.

P014

ANALISI DELL'ESPRESSIONE DELL'ENDOGLINA NEI RABDOMIOSARCOMI PEDIATRICI

V. Di Paolo¹, I. Russo¹, R. Boldrini², L. Ravà³, M. Pezzullo⁴, M.C. Benedetti², A. Galardi¹, M. Colletti¹, R. Rota¹, D. Orlando¹, A. Crocoli⁵, H. Peinado⁶, G.M. Milano¹, A. Di Giannatale¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy; ²Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy; ³Epidemiologia Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy; ⁴Core Facilities, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy; ⁵Chirurgia Generale e Toracica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy; ⁶Gruppo Microambiente e Metastasi, Programma di Oncologia Molecolare, Centro Nazionale di Ricerca Oncologia (CNIO), Madrid, Spain

SCOPO: La densità intratumorale dei microvasi (IMVD) viene utilizzata per quantificare la vascolarizzazione tumorale ed è determinata da marker pan-endoteliali come il CD31. L'endoglina (CD105) è una proteina espressa prevalentemente nell'endotelio in proliferazione. L'IMVD determinata da questo marker misu-

ra in modo specifico la neovascolarizzazione. Nel nostro studio abbiamo analizzato l'espressione del CD105 in rabdomiosarcomi pediatrici e valutato la neovascolarizzazione utilizzando l'indice di angiogenesi dato dal rapporto tra IMVD-CD105 e IMVD-CD31.

METODI: Abbiamo selezionato 30 campioni in paraffina di pazienti pediatrici affetti da rabdomiosarcoma (18 embrionali e 12 alveolari) ed analizzato i livelli di espressione di CD105, CD31 e VEGF. L'indice di neovascolarizzazione (IMVD-CD105/IMVD-CD31) è stato correlato con le caratteristiche cliniche e patologiche dei pazienti (Figura 1).

RISULTATI: La nostra analisi ha evidenziato una specifica espressione del CD105 nelle cellule endoteliali proliferanti di tutti i campioni di rabdomiosarcoma. I pazienti con un ratio IMVD CD105/CD31 <1.3 hanno mostrato un significativo incremento della sopravvivenza (88%, 95%CI=60%-97%) rispetto ai pazienti con un rapporto >1.3 (40%, 95%CI=12%-67%).

CONCLUSIONI: Il CD105 è espresso dalle cellule endoteliali di rabdomiosarcoma e rappresenta uno strumento utile per quantificare la neovascolarizzazione in questo tumori. Inoltre i risultati ottenuti indicano che il CD105 può rappresentare un potenziale target per il trattamento del rabdomiosarcoma.

Figure 1.

P015

UNO STRANO “ANGIOMA” SUL TORACE

A. Petrone¹, L. Rizzoli², G. Bisogno³, E. Opocher³, F. De Corti⁴, L. Santoro⁵, L. Meneghello¹, C. Bonazza⁶, L. Gazzola¹

¹S.C. Pediatria, Ospedale S. Chiara, Trento; Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento; ²U.O. Dermatologia, Ospedale S. Chiara, Trento; Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento; ³Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; ⁴U.O. Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; ⁵U.O.C. Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Italy

Bimba di 5 mesi presenta da alcuni giorni sull'emi-torace destro area rosso bluastra leggermente rilevata di natura apparentemente vascolare; è pallida e ha tosse, non dispnea. Hgb 9.2g/dl, Pia 76000/mmc, Fibrinogeno 112mg/dl, PT e PTT nella norma. Ecografia toracica: emitorace destro con soffiatura edematoso-emorragica

dei tessuti molli. Rx Torace: emotorace destro, sbandieramento verso sinistra dell'ombra cardiomediastinica. TC Torace: cartilagini costo-sternali di destra dalla II alla VI ispessite e con multiple nodulazioni. Versamento pleurico massivo con shift delle strutture cardio-mediastiniche verso sinistra e marcati fenomeni atelettasico-disventilatori del parenchima polmonare... in ascellare dx e in paratracheale alcuni linfonodi a morfologia rotondeggiante (Figura 1). Trasferita in Oncoematologia Pediatrica a Padova per sospetta neoplasia; viene drenato l'emotorace ed eseguita biopsia delle nodulazioni condrocostali. Istologico: emangioendotelioma kaposiforme (K.H.). Iniziata terapia con Vincristina settimanale 0.05 mg/Kg ev. Recidiva precoce di emotorace, con coagulopatia da consumo (Kasabach-Merrit Phenomenon: KMP): Hgb 9.8 g/dl, Pia 49000/mmc, Fibrinogeno 160 mg/dl, D-Dimero 11364 ng/ml. Nuovo drenaggio e aggiunta in terapia di prednisone, e successivamente rapamicina, continuando con vincristina mensile. Buono il controllo della malattia sinora a 5 mesi dall'esordio. K.H è neoplasia rara, localmente aggressiva, può svilupparsi in qualunque sede; l'associazione con KMP si verifica soprattutto negli infant, comporta una mortalità elevata, ed è suggestiva della diagnosi. Per il trattamento, oltre alla chirurgia ove possibile, la letteratura riporta diverse associazioni di farmaci con variabili risultati; Vincristina e cortisone sono stati impiegati con buoni risultati; recentemente gli inibitori di mTOR (sirolimus, everolimus) stanno trovando impiego promettente nella terapia delle vasculopatie proliferative.

Figura 1.

P016

INNOVATIVO MODELLO TRIDIMENSIONALE PER LO SVILUPPO DI COLTURE TUMORALI PRIMARIE COME PIATTAFORMA PER STUDI PRECLINICI DI IMMUNOTERAPIA

T. Belardinelli¹, I. Caruana¹, V.A. Polito¹, A. Mastronuzzi¹, B. De Angelis¹, R. De Vito², M.C. Benedetti², G. Ceglie³, M. Pezzullo⁴, M. Guercio¹, C. Quintarelli¹, F. Locatelli¹, F. del Bufalo¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ²Dipartimento dei Laboratori e Diagnostica Immunologica, Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino

Gesù, IRCCS, Roma; ³Dipartimento Pediatrico Universitario/Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁴Laboratori di Ricerca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Le neoplasie solide sono caratterizzate da un'elevata complessità strutturale e un microambiente tumorale difficilmente riproducibili *in vitro* con i comuni sistemi bidimensionali. La coltura in scaffold 3D permette di riprodurre più realisticamente la crescita del tumore, consentendo di sviluppare un'architettura simile a quella osservata *in vivo*, migliorando la rilevanza degli studi ex-vivo e riducendo la sperimentazione animale. Sulla base di queste premesse, abbiamo sviluppato un hydrogel-scaffold di fibrina peghilata per la stabilizzazione di linee primarie derivate da campioni di tumori pediatrici. In particolare, ad oggi siamo riusciti a derivare linee stabili dall'86% dei Gliomi di basso grado (18/21), 50% di Gliomi di alto grado (1/2), 50% dei Medulloblastomi (1/2), con una durata media di coltura di 170±1.65 giorni, e stiamo generando le condizioni di coltura ideali per 6 Neuroblastomi e 2 Sarcomi. Le linee sono state sottoposte ad analisi di identità tramite STR e caratterizzazione immunoistochimica (H&E, Ki67, marker tumorali e di differenziazione), rivelando fenotipo, organizzazione cellulare e rate proliferativo simili a quanto osservato all'esordio. Tramite citofluorimetria abbiamo, inoltre, rilevato la presenza di componenti stromali ed epiteliali, confermando l'eterogeneità del campione anche dopo diversi passaggi di espansione *in vitro*. La disponibilità di colture primarie tridimensionali stabilizzate può consentire di testare ed ottimizzare nuove strategie immunoterapeutiche per malattie resistenti/recidivanti, in un'ottica estremamente avanzata di medicina personalizzata. In particolare, essa può permettere di studiare dettagliatamente, in modo paziente-specifico, la rilevanza di approcci complessi di immunoterapia, testando diversi aspetti predittivi della risposta *in vivo*, quali killing, invasion, ipossia e comunicazione cellula tumorale/microambiente

P017

LINFOCITI T GENETICAMENTE MODIFICATI CON UN RECETTORE DEI LINFOCITI T ARTIFICIALE SPECIFICO PER L'ANTIGENE TUMORALE PREFERIBILMENTE ESPRESSO NEL MELANOMA (PRAME) CONTROLLANO EFFICACEMENTE LA CRESCITA TUMORALE IN MODELLI *IN VIVO* ORTOTOPICI DI MEDULLOBLASTOMA

D. Orlando¹, E. Miele¹, B. De Angelis¹, I. Caruana¹, I. Boffa¹, M. Guercio¹, A. Carai², E. Ferretti³, A. Po³, A. Moseley⁴, M.H.M. Heemskerk⁵, A. Mastronuzzi¹, F. Locatelli^{1,6}, C. Quintarelli^{1,7}

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; ²Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Unità di Neurochirurgia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; ³Dipartimento di medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma, Italy; ⁴Bellicum Pharmaceuticals, Inc, Houston, Texas, USA;

⁵Dipartimento di Ematologia, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁶Dipartimento di Pediatria, Università di Pavia, Pavia, Italy; ⁷Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia-Università di Napoli Federico II, Napoli, Italy

Il Medulloblastoma (MB) è il tumore cerebrale più frequente in età pediatrica, caratterizzato in alcuni subsets da prognosi severa. Mediante RT-qPCR, abbiamo osservato che il “Cancer-Testis-Antigen” PRAME è sovraespresso (rispetto a tessuti di cervello sano) nell’81% (49/60) dei pazienti diagnosticati presso il nostro centro dal 2011 al 2015. Anche se non abbiamo osservato nessuna correlazione statistica tra espressione dell’antigene e i diversi sottogruppi istopatologici o molecolari, esiste una significativa correlazione tra livelli di espressione di PRAME e ridotta sopravvivenza (29.1 ± 18.3 mesi per pazienti ad alta espressione vs 59.4 ± 47.5 mesi per pazienti a bassa espressione di PRAME; $p=0.0004$). Per tale motivo, PRAME è un ottimo candidato per un approccio immunoterapico. A tal fine, abbiamo ingegnerizzato linfociti T policlonali con un TCR specifico per un peptide derivato da PRAME. I linfociti T sono stati testati *in vivo* per la loro capacità antitumorale in un modello murino di impianto intracranico (ic) di cellule umane di MB. I topi sono stati trattati anche sistemicamente (iv) con cellule T di controllo o TCR-PRAME. I modelli *in vivo* hanno dimostrato un significativo controllo tumorale con una elevata riduzione dei topi che mostrano residuo tumorale dopo 40 giorni di trattamento (2/6 modello ic e 1/4 modello iv), e una notevole riduzione del volume tumorale in quei topi in cui si poteva ancora osservare residuo tumorale. Questi dati *in vivo* confermano che una terapia adottiva basata su cellule T specifiche per l’antigene PRAME è una valida opzione terapeutica poiché in grado di superare la barriera emato-encefalica.

P018

GENERAZIONE IN VITRO DI LINFOCITI T CITOTOSSICI CON SPECIFICITÀ MULTI-VIRALE GENETICAMENTE MODIFICATI CON UN RECETTORE CHIMERICO SPECIFICO PER ANTIGENI TUMORALI

V.A. Polito¹, V. Caposotto¹, B. De Angelis¹, R. Crisantielli¹, T. Berladinilli¹, M. Guercio¹, M. Scarsella², F. Del Bufalo¹, C. Quintarelli¹, F. Locatelli¹, I. Caruana¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ²Laboratori di Ricerca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Le infezioni virali rappresentano una delle cause di mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto emopoietico o di organo solido. L’immunosoppressione iatrogena necessaria espone questi pazienti al rischio di infezione/riattivazione di virus quali Adenovirus (Adv), Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) e Poliomavirus-BK (BK). Al fine di migliorare la prote-

zione contro questi patogeni, il nostro gruppo ha sviluppato una metodica per generare ed espandere cellule T citotossiche con specificità multipla verso Adv, CMV, EBV e BK. Tramite trasduzione con un recettore chimerico antigene-specifico (CAR), queste cellule possono, inoltre, essere re-dirette contro il tumore: in tal modo, le infezioni suddette, inducendone ulteriore stimolazione, ne implementano efficacia e persistenza. In dettaglio, le cellule del sangue periferico vengono stimulate settimanalmente con cellule dendritiche o con cellule T attivate (OKT3/CD28), pulsate a loro volta con i diversi antigeni virali e trasdotte con un vettore retrovirale codificante un CAR. Tramite questa strategia, dopo 3 settimane di coltura, generiamo cellule T multi-virus CAR+ con un’espansione media di 82 ± 17 volte, caratterizzate da un fenotipo “memory” e in grado di rispondere efficacemente sia a stimoli virali sia all’antigene tumorale di elezione. Le linee generate mostrano un livello di trasduzione del $60\% \pm 12\%$ ed una buona capacità di eliminazione dei targets virali e tumorali, ma non di linee di controllo tramite saggi di ⁵¹Cr (rapporto 20:1 $48\% \pm 11\%$ e $40\% \pm 12\%$ verso cellule tumorali o peptidi virali) ed ELISpot (684 ± 80 e 120 ± 8 CFU verso cellule tumorali o peptidi virali) ($p < 0.001$). Questo approccio risultò promettente prospettiva per l’applicazione clinica nell’ambito delle neoplasie dell’età pediatrica.

P019

MIFAMURTIDE E MACROFAGI TAM-LIKE: EFFETTO ANTI-PROLIFERATIVO SU CELLULE DI OSTEOSARCOMA

G. Bellini, I. Manzo, D. Di Pinto, E. Pota, C. Tortora, M. Di Martino, S. Perrotta, F. Casale, F. Rossi

Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Caserta, Italy

L’osteosarcoma, il tumore primitivo dell’osso più comune in età pediatrica, è causato dal processo di dedifferenziamento dei precursori osteoblastici. Contrariamente a quanto accade per molti tumori, nell’osteosarcoma la presenza di TAM (tumour-associated macrophages), macrofagi polarizzati M2, migliora la sopravvivenza dei pazienti e riduce la presenza di metastasi. La mifamurtide è un farmaco immunostimolante utilizzato, in associazione alla poli-chemioterapia adiuvante, nei pazienti con osteosarcoma. Scopo del lavoro è stato analizzare, *in vitro*, il ruolo della mifamurtide nella attivazione macrofagica e nella modulazione del dedifferenziamento della linea di osteosarcoma umano MG63. I macrofagi attivati con mifamurtide presentano una riduzione significativa dei livelli di espressione sia del marcatore di polarizzazione M1 specifico INOs che di quello M2 specifico CD206 ed un aumento significativo dei livelli di citochine sia M1 pro- (IL-1b, IL-6) che M2 anti-infiammatorie (IL-4, IL-10). Mostrano, inoltre, un aumento significativo del trasportatore di ferro DMT1, suggerendo un maggiore assorbimento, in accordo al fenotipo M1, ed un aumento significativo (più di 7 volte) del rilascio di ferro, in accordo ad un fenotipo M2. Le MG63 in presenza di macrofagi attivati da mifamurtide

presentano un aumento significativo dei marcatori osteoblastici RUNX2 ed OPG ed una diminuzione significativa di RANKL. Inoltre, mostrano una significativa riduzione della proliferazione cellulare e dell'attivazione di STAT3, costitutivamente attivato in molti tumori (Figura 1). Tali risultati suggeriscono che la mifamurtide polarizzi in macrofagi verso un fenotipo intermedio M1/M2, TAM-like, in grado sia di inibire la proliferazione che di indurre il dedifferenziamento delle cellule tumorali.

Effetto anti-proliferativo dei macrofagi attivati da mifamurtide sulle cellule di osteosarcoma umano MG63

Figura 1.

P020

LA BRACHITERAPIA AD ALTO DOSE RATE NEI SARCOMI DELLE PARTI MOLLI IN ETÀ PEDIATRICA

G. Scarzello¹, M.S. Buzzaccarini¹, E.E. Pane¹, A. Scorza¹, V. Santoro¹, G. Cecchetto², G. Bisogno³

¹UOC di Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto, Padova; ²UOC Chirurgia Pediatrica; ³UOC Oncoematologia Pediatrica Università di Padova, Italy

Nell'intento di ridurre il volume irradiato, da settembre 1998 a dicembre 2016, 58 bambini con età mediana di 7 anni (range 1-18), affetti da sarcoma delle parti molli (STS) e candidati a radioterapia, in accordo ai protocolli SIOP RMS '96 (23) ed EpSSG 2005 (35), sono stati sottoposti a brachiterapia ad alto dose-rate (HDR-BT) presso la Radioterapia dell'Istituto Oncologico Veneto. La casistica comprende 25 maschi e 34 femmine, 56 all'esordio di malattia e 2 con recidiva. Il Rhabdomyosarcoma embrionale è stata l'istologia prevalente (27); gli arti rappresentano la più frequente sede di insorgenza (19). Tutti i pazienti, escluse le portatrici di Rhabdomyosarcoma botrioide vaginale, in remissione completa dopo chemioterapia, sono stati sottoposti a chirurgia. 49 bambini hanno ricevuto HDR-BT esclusiva, alla dose totale di 36 Gy in 12 frazioni bigiornaliere, in 5 la HDR-BT è stata erogata a 18 Gy, come sovradosaggio dopo radioterapia esterna fino a 39.60 Gy. Dopo un follow up mediano superiore a 8 anni, 52 pazienti mantengono la remissione completa, 4 sono recidivati e 2 hanno sviluppato metastasi in assenza di recidiva locale. Un bambino con ripresa locale ha ottenuto una seconda remissione ed è stata riprogrammata una successiva radioterapia con tecnica stereotassica, 4 sono deceduti per progressione. Riguardo la tossicità correlata, si segnalano un ematocolpo, 3 cheloidi risolti con chirurgia, una retinopatia di dubbia etiologia ed un secondo tumore non riferibile all'irradiazione. La HDR-BT, in pazienti pediatrici selezionati, affetti da STS, garantisce un ottimo controllo locale con conservazione della funzionalità d'organo e ridotta morbidità correlata.

P021

BASSA TOSSICITÀ OSSERVATA CON LA COMBINAZIONE TREOSULFANO/MELFALAN E TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NEL SARCOMA DI EWING AD ALTO RISCHIO

M.E. Abate, A. Paioli, R. Boschi, C. Raspani, M. Cesari, E. Palmerini, A. Longhi, S. Ferrari

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, Italy

INTRODUZIONE: Il treosulfano è un agente alchilante recentemente utilizzato in combinazione con melfalan nel sarcoma di Ewing ad alto rischio (SE).

CASISTICA E RISULTATI: Dal 01/06/2011 al 29/02/2016 8 pazienti SE hanno ricevuto il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche periferiche dopo chemioterapia con treosulfano e melfalan (TREOMEL). Caratteristiche cliniche, tossicità osservate e outcome sono elencati nella Tabella 1. I pazienti presentavano condizioni che potevano far prevedere potenziali gravi complicanze legate all'uso del busulfano, quali il pregresso trattamento radioterapico sullo scheletro assiale in 5 pazienti o l'elevato rischio di epilessia in 2 pazienti. Tutti i pazienti hanno ricevuto come regime di condizionamento TREO 12 g/mq per 3 giorni e MEL 140 mg/mq EV. Il take mediano dei neutrofili è stato 10 giorni (range 10-12); il take mediano piastrinico >20.000/mm³ è stato 11 giorni (range 9-16). Con sorpresa, una paziente è risultata in stato di gravidanza 1 anno e 10 mesi dal trapianto. Con un follow-up mediano di 29 mesi (range 4-69 mesi) 6 pazienti sono vivi in remissione completa, un paziente è vivo con malattia e una paziente è deceduta per progressione di malattia.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche, tossicità osservata e outcome dei pazienti con sarcoma di Ewing ad alto rischio, trattati con TREOMEL.

	Sexo	Età	Sede tumore primitiva	Stadio	Terapia locale Pre-TRE	Tossicità grado III/IV (assiale)	Funzionalità genetica	Stato	Durata FUP (mesi)
1	F	25	Ventre	Localizzato	RT	-	Gravidanza dopo 1 anno e 10 mesi	RC	69
2	M	21	Bacino	Recidiva polmonare	RT	Neutropenia febbrile (2 giorni)	NI	Vivo con malattia	45
3	M	13	Bacino	Localizzato	RT	-	NI	RC	42
4	F	13	Bacino	Localizzato	RT	Neutropenia febbrile (1 giorno)	NI	DOD	11
5	F	19	Arto	Localizzato	CH + RT	Neutropenia febbrile (1 giorno)	Ispemadone (spregmedatopo)	RC	30
6	M	13	Arto	Localizzato	CH	Neutropenia febbrile (1 giorno)	NI	RC	28
7	F	15	Bacino	Metastasi polmonari	RT	Neutropenia febbrile (2 giorni)	Ispemadone (spregmedatopo)	RC	13
8	M	28	Bacino	Metastasi (cervello, fegato)	RT	-	NI	RC	4

TRE=condizionamento di cellule staminali ematopoietiche autologhe; RT=radioterapia; CH=chemioterapia; NI=non effettuato; FUP= follow-up; RC=Remissione Completa; DOD= deceduto per malattia.

CONCLUSIONI: Questi risultati, seppur relativi ad una serie limitata di pazienti SE, confermano la bassa tossicità osservata con il treosulfano. TREOMEL risulta ben tollerato dopo radioterapia sullo scheletro assiale. Nonostante siano necessari ulteriori dati per chiarire il ruolo del treosulfano nel SE, il suo utilizzo andrebbe considerato in alcuni casi selezionati potenzialmente a rischio per gravi complicanze correlate all'uso del busulfano.

P022

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL TUMORE DI ASKIN: NOSTRA ESPERIENZA

S. Triarico¹, A. Ruggiero¹, G. Attinà¹, P. Maurizi¹,
S. Mastrangelo¹, L. Nanni², V. Briganti³,
S. Margaritora⁴, M. Balducci⁵, R. Riccardi¹

¹Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico Gemelli, UCSC, Roma; ²UOC di Chirurgia Pediatrica, Policlinico Gemelli, UCSC, Roma; ³UOC di Chirurgia Pediatrica, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ⁴UOC di Chirurgia Toracica, Policlinico Gemelli, UCSC, Roma; ⁵UOC di Radioterapia, Policlinico Gemelli, UCSC, Roma, Italy

I tumori di Askin appartengono alla famiglia dei tumori primitivi neuroectodermici(PNETs)che si sviluppano a partenza dai tessuti molli della regione toraco-polmonare. Sono neoplasie rare, più frequenti in età pediatrica e adolescenziale e richiedono una gestione multidisciplinare. Sono stati analizzati i dati di 9 pazienti affetti da tumore di Askin, di età compresa tra 6 e 15 anni (5 maschi, 4 femmine), trattati presso la Divisione di Oncologia Pediatrica del Policlinico "A. Gemelli" (UCSC-Roma) tra gennaio 2001 e dicembre 2016. Due pazienti presentavano malattia metastatica scheletrica alla diagnosi. Tutti i 9 pazienti, dopo biopsia chirurgica, hanno ricevuto trattamento chemioterapico neoadiuvante con cicli chemioterapici contenenti Vincristina, Ciclofosfamide, Ifosfamide, Actinomomicina-D, Doxorubicina, Etoposide. Al termine del trattamento neoadiuvante tutti i pazienti hanno ricevuto trattamento chirurgico di asportazione del residuo tumorale. I due pazienti metastatici sono stati sottoposti ad intensificazione del trattamento ricevendo chemioterapia ad alte dosi (Busulfano e Melfalan) ed auto-trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I 5 pazienti che presentavano infiltrazione tumorale dei margini chirurgici e/o necrosi <90% hanno ricevuto trattamento radioterapico locale (44-54 Gy). La sopravvivenza media è stata di 65.14 mesi (IC 65%, 45.81-84.48), con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 65%. Dall'analisi dei dati risulta che la sopravvivenza non è influenzata significativamente dal sesso, dai valori di LDH e dalla presenza di metastasi. La nostra analisi conferma che il trattamento combinato con chirurgia, chemioterapia ± radioterapia può aumentare la sopravvivenza dei pazienti pediatrici affetti da tumore di Askin.

P023

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

B. Rivalta, T. Belotti, D. Zama, F. Melchionda,
R. Masetti, R. Rondelli, E. Facchini, A. Prete, A. Pession
Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Bologna, Bologna, Italy

INTRODUZIONE: La prognosi dei pazienti (pz)

affetti da neuroblastoma metastatico alla diagnosi (NBL HR) IV stadio recidivato/refrattario è molto severa. Studi recenti hanno evidenziato come la combinazione di Irinotecan e Temozolamide (TEMIRI) sia ben tollerata in pz già ampiamente trattati(1). Obiettivo di questo studio è riportare i risultati ottenuti presso il Centro di Oncologia Pediatrica di Bologna.

MATERIALI E METODI: Dal 1/1/2014 sono stati trattati 6 pz con NBL HR IV stadio recidivato/refrattario (Tabella 1) con Irinotecan (50 mg/mq/die e.v. per 5 giorni) e Temozolamide (100 mg/mq/die per os per 5 giorni) ogni 21 giorni. All'inizio del trattamento, 1 pz era in I recidiva, 2 in II recidiva e 3 in franca progressione di malattia.

Tabella 1.

Genere	Età all'esordio	Stadio	Stato di malattia	Terapia di salvataggio (pre-TEMIRI)	Stato all'esordio del TEMIRI	Età all'esordio del TEMIRI	Stadi	Esito	Tempo dall'esordio del TEMIRI	Tempo dalla diag. del TEMIRI	Stato di malattia
F	1 anno e 10 mesi	IV	no	Refrattario	IRINOTECAN	50	1 anno e 10 mesi	II	DB	1 anno e 10 mesi	no
F	4 anni e 4 mesi	IV	no	Refrattario	IRINOTECAN	50	7 anni e 4 mesi	II	DB	1 anno e 4 mesi	no
F	1 anno e 10 mesi	IV	no	Refrattario	IRINOTECAN	50	7 anni e 10 mesi	II	DB	1 anno e 10 mesi	no
F	1 anno e 10 mesi	IV	no	Refrattario	IRINOTECAN	50	7 anni e 10 mesi	II	DB	1 anno e 10 mesi	no
F	1 anno e 10 mesi	IV	no	Refrattario	IRINOTECAN	50	7 anni e 10 mesi	II	DB	1 anno e 10 mesi	no
F	1 anno e 10 mesi	IV	no	Refrattario	IRINOTECAN	50	7 anni e 10 mesi	II	DB	1 anno e 10 mesi	no

Abbreviazioni: DB: Debole; IRINOTECAN: Irinotecan; TEMIRI: Temozolamide; II: stadio II; DB: Debole; DB: Debole; DB: Debole.

RISULTATI: Sono stati somministrati 73 cicli di TEMIRI con una mediana di 12,5 [4-16] in 6 pz (3 F e 3 M), età mediana 7 anni [3-8], in regime di ricovero diurno. La tossicità osservata è stata modesta. Dopo un periodo di osservazione mediano di 20 mesi (6-49), 5/6 pazienti sono vivi, 3/6 in RC, 2/6 in RP, 1/6 è deceduto per progressione di malattia.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza conferma l'ottima tollerabilità del TEMIRI anche in pazienti già ampiamente trattati. Il TEMIRI si conferma come terza o ulteriore terapia di salvataggio in grado di curare il NBL refrattario o recidivato garantendo al paziente un'ottima qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Kushner BH, et al. Irinotecan plus temozolamide for relapsed or refractory neuroblastoma. JCO 2006; 33(24):5271-5276.

P024

ANALISI DI SOPRAVVIVENZA ED ESITI NEI PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE IN ETÀ PEDIATRICA TRATTATI PRESSO IL CENTRO DI ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA DI VERONA DAL 1990 AL 2017

A. Coghi¹, M. Lorenzi⁶, G. Tridello², M. De Bortoli²,
I.S. Panizzolo², R. Balter², E. Bonetti², M. Chinello²,
A. Pegoraro², V. Vitale², A. Zaccaron², F. Sala³,
R. Mazzarotto⁴, F. Pioli⁴, C. Ghimenton⁵, S. Cesaro²

¹Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona; ²U.O. di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ³U.O. di Neurochirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ⁴U.O. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ⁵U.O. di Anatomia e Istologia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria

Integrata di Verona; ⁶Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona, Italy

INTRODUZIONE: I tumori cerebrali sono i tumori solidi più frequenti in età pediatrica.

METODI: Overall survival (OS) ed event free survival (EFS) sono stati valutati per i tumori cerebrali trattati presso il nostro centro dal 1990 al 2017. I casi sono stati suddivisi per gruppo di diagnosi (medulloblastoma, ependimoma, glioma a basso grado, glioma ad alto grado e altra diagnosi). Gli esiti sono stati valutati nei lungo sopravvissuti appartenenti ai primi 4 gruppi (65 pz) in base a: terapia ormonale sostitutiva, terapia antiepilettica, fisioterapia, utilizzo di ausili motori, rendimento scolastico.

RISULTATI: Sono stati trattati 101 pazienti (11 dal 1990 al 2000, 43 dal 2001 al 2010, 47 dal 2011 al 2017), 64 maschi e 37 femmine, con età mediana alla diagnosi di 6.5 anni (0.3-18). La diagnosi era: 34.7% medulloblastomi, 17.8% ependimomi, 23.8% gliomi a basso grado, 5% gliomi ad alto grado, 18.8% altre diagnosi. L'OS a 5 anni è stata del 74.3% (I.C. 95%: 62-83), l'EFS a 5 anni del 50.3% (I.C. 95%: 38-61). Gli esiti, disponibili su 46/65 pazienti (70,7%) sono stati: terapia ormonale 26.7%, terapia antiepilettica 6,8%, fisioterapia 63.6%, ausili motori 18.2%, insegnante di sostegno 45.2%, bocciatura scolastica 7.1%.

CONCLUSIONI: Questo studio ha permesso di confrontare i risultati di sopravvivenza del nostro centro con quelli riportati in lavori scientifici e di porre le basi per un follow-up adeguato multidisciplinare nei pazienti lungo sopravvissuti. Infatti la guarigione da un tumore cerebrale, a differenza di altri tumori, si associa a reliquati che necessitano spesso di supporto medico e riabilitativo.

P025

PANIPOPITUITARISMO, SUDORAZIONE PROFUSA E TUMORE: QUALE CORRELAZIONE?

M. Neri¹, A. Coghi¹, R. Balter², E. Bonetti², M. Chinello², M. De Bortoli², A. Pegoraro², V. Vitale², A. Zaccaron², M.V. Davi³, F.S. Camoglio⁴, S. Cesaro²

¹Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona; ²UOC di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ³UOC di Medicina interna D, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ⁴UOC Chirurgia Pediatrica Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italy

I tumori del tessuto cromaffine sono tumori secernenti catecolamine che possono svilupparsi a livello surrenale o extra-surrenale (paragangli addominali o toracici). Riportiamo il caso di un ragazzo di 15 anni seguito da 1 anno per ipostaturalismo rispetto al suo target genetico, deflessione della curva di crescita, affaticabilità, lipotimie sotto sforzo e sudorazione profusa a riposo da molti anni. L'E.O. presentava iperidrosi al tronco e ai palmi delle mani e ipertensione

arteriosa (v.m.130/90 mmHg), mentre gli esami ematochimici mostravano VES 39mm/h e un quadro di panipopituitarismo. Alla valutazione strumentale RMN encefalo, radiografia toracica ed ecografia tiroidea erano nella norma, mentre l'ecografia addome riscontrava una massa tra rene e regione paraortica sx, confermata alla TC torace-addome: "massa di 9,5 x 7 cm con ricca vascolarizzazione periferica ed area centrale necrotica" (Figura 1). Nel sospetto di feocromocitoma, sono state determinate le catecolamine urinarie (Normetanefrina 42.630 nmol/24h (VN 290-1230), Norepinefrina 8337 nmol/24h; Dopamina 13.052 nmol/24h (VN 400-2600)) ed eseguita una PET-DOPA che mostrava una "sfumata captazione della neoformazione, in parte necrotica, di 7 cm." All'Holter pressorio valori sistole/diastolici >95° centile. Il paziente è stato pertanto sottoposto ad exeresi chirurgica previa terapia antiipertensiva con alfa-bloccante e iperidratazione. L'istologia era compatibile con paraganglioma (PGL) e la successiva indagine genetica ha mostrato la mutazione del gene SDHB, responsabile della Sindrome PGL4. La sindrome PGL4 è caratterizzata da alto rischio di malignità e secondo umore e richiede un follow-up a vita. Questo caso è significativo per il lungo intervallo tra inizio dei sintomi e diagnosi di massa addominale.

Figura 1.

P026

LESIONI BENIGNE DEL FEGATO IN PAZIENTI PEDIATRICI NEOPLASTICI: CARATTERISTICHE CLINICHE E VALUTAZIONE CON RISONANZA MAGNETICA. LA NOSTRA ESPERIENZA

A. Perrone¹, A. Tamburini², I. Roma³, S. Cardellicchio², P. Gulino¹, M.A. Stinco³, C. Favre², A. Tondo²

¹SOD Radiodiagnostica, AOU Meyer, Firenze; ²Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze; ³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze, AOU Meyer, Firenze, Italy

SCOPO: Valutazione RM di lesioni epatiche in

pazienti oncologici pediatrici dopo chemioterapia intensa.

MATERIALI E METODI: Analisi retrospettiva di 7 pazienti (F:M, 4:3; età alla diagnosi: 1-15 aa) trattati con alte dosi di chemioterapia per tumori maligni: nel follow up diagnosi di lesioni epatiche mediante diverse metodiche: TC, US, RM. Tutti effettuarono successivamente RM con mdc. La benignità delle lesioni fu dimostrata mediante biopsia (in 2 casi) e/o follow-up seriati.

RISULTATI: Tempo intercorrente tra diagnosi del tumore e individuazione delle lesioni: 1-6 anni. Tutti avevano effettuato chemioterapia intensa e 2 anche trapianto autologo. Si trattava di 1 linfoma, 1 neuroblastoma, 1 retinoblastoma, 2 nefroblastomi e 2 osteosarcomi. Individuate in totale 20 lesioni: multiple (da 2 a 10) in 3 pazienti; tutte inferiori a 25 mm (Tabella 1). Alla RM si presentavano: tutte, ad eccezione di un caso, iperintense in T2, con intenso potenziamento post-contrastografico in fase arteriosa e lievemente iperintense o isointense in fase tardiva. In un caso si osservò una cicatrice centrale, mentre in 1 caso le lesioni erano iperintense in T1. In un caso, invece, la lesione presentava caratteristiche di steatosi.

CONCLUSIONI: Nel follow up di pazienti oncologici pediatrici sottoposti a chemioterapia intensa si può rilevare la presenza di noduli epatici benigni, per lo più ipervascolari, anche dopo anni dalla diagnosi del tumore. Sono lesioni per cui è auspicabile un management conservativo. La RM, priva di radiazioni ionizzanti, consente con mdc, di fare diagnosi e differenziarle dalle metastasi.

Tabella 1.

Paziente	Età alla diagnosi (anni)	Età alla diagnosi di PMH	Sex	Tumore associato	Numero di lesioni	Effetto
1	15	17	M	Linfoma Linfoblastico T	3	4x2 mm, 2x1 mm, 2x1 mm
2	4	14	M	Neuroblastoma	2	4x2 mm, 2x1 mm
3	4	5	F	Tumore di Wilms	> 3	4x2 mm, 2x1 mm
4	14	20	F	Osteo sarcoma metastatico	2	4x2 mm, 2x1 mm
5	1	6	F	Retinoblastoma	5	4x2 mm, 2x1 mm, 2x1 mm, 2x1 mm, 2x1 mm
6	14	15	F	Osteosarcoma metastatico	1	4x2 mm, 2x1 mm
7	1	8	M	Tumore di Wilms	1	4x2 mm, 2x1 mm

P027

STRETTO MONITORAGGIO DI LESIONI SURRENALICHE ISOLATE, CON DIAMETRO MASSIMO 5 CM AD ESORDIO ENTRO IL PRIMO ANNO DI VITA

A. Tondo¹, A. Perrone², C. Olinati³, C. Rosa¹, U. Bongini², L. Tasciotti², M. Ciarcia⁴, F. Trevisan⁴, P. Scalini¹, C. deFilippi², C. Favre¹

¹Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia pediatrica, AOU Meyer, Firenze; ²SOD Radiodiagnostica, AOU Meyer, Firenze; ³Medicina Nucleare, AOU Careggi, Firenze; ⁴Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze, AOU Meyer, Firenze, Italy

SCOPO: Monitoraggio strumentale seriato di lesioni surrenaliche isolate, dimensioni massime 5 cm, diagnosticate entro il primo anno di vita, per evitare la chirurgia o differirla al raggiungimento di condizioni cliniche adeguate a tecniche mini-invasive.

MATERIALI E METODI: Wait and See di 8 pazienti, età massima 8 mesi, afferiti al nostro centro negli ultimi 4 anni per riscontro ecografico di lesione surrenalica inferiore a 5 cm, il cui workup diagnostico non documentava ulteriori sedi di malattia. 3 pazienti con età entro i 90 gg di vita seguono protocollo osservazionale SIOPEN-NAM; 5 per età e/o in assenza di altri criteri di arruolamento, effettuano followup strumentale seriato per documentare la scomparsa della lesione o, in presenza di stabilità, differire l'intervento per approccio mininvasivo.

RISULTATI: VAM patologica in 4; MIBG positiva in 4/5. RM effettuata in 8. In 5/8 pazienti RC raggiunta con FU medio di 10,6 mesi; di questi 1 seguito solo ecograficamente per caratteristiche della lesione compatibili con emorragia e rapida scomparsa. In 1 paziente surrenalectomia robotica a 11 mesi di vita, 9,8 kg (NB, N-Myc non Ampl, con SCA). In 1, followup di 2 mesi, massa in regressione; 1, diagnosi a età >90 gg, MIBG positiva, lesione stabile, in attesa di intervento mini-invasivo (Tabella 1).

CONCLUSIONI: Nella nostra esperienza un monitoraggio strumentale seriato consente di documentare la regressione/stabilità morfologico-funzionale di lesioni surrenaliche isolate, <5 cm, di incerta origine o con MIBG positiva, scoperte ad età inferiore a 12 mesi, fino a scomparsa spontanea oper consentendo chirurgia mini-invasiva.

Tabella 1.

ID paziente	Età all'esordio (mesi)	Eco Addome esordio	RM addome esordio	TC esordio	MIBG esordio	VAM esordio	FU per CR
SM	1	si	si	no	no	NP	7
DA	<1	si	si	no	positiva	P	21
GS	<1	si	si	no	negativa	NP	8
NM	<1	si	si	no	no	P	6
NG	<1	si	no	si	no	NP	11
FT	8	si	si	si	positiva	NP	NA – CR chirurgia
FE	1	si	si	no	positiva	P	NA
SE	4	si	si	no	positiva	P	NA

P028

LESIONI SECONDARIE CEREBRALI EMORRAGICHE NEL NEUROBLASTOMA

S. Sorrentino¹, M. Conte¹, C. Manzitti¹, G. Morana², A. Piccardo³, A. Garaventa¹

¹UOC Oncologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ²UOC Neuroradiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ³UOC Medicina Nucleare, Ospedale Galliera, Genova, Italy

All'esordio il Neuroblastoma (NB) nel 70% dei casi si presenta con lesioni secondarie a midollo osseo e scheletro. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) è in genere secondario a lesioni ossee della teca, base cranica o orbita. L'insorgenza di vere localizzazioni parenchimali SNC è evento eccezionale e prognosticamente infausto. Nel periodo Gennaio 2014 – Gennaio 2017, abbiamo osservato nel nostro Istituto due casi di NB stadio 4 (MYCN+) con recidiva parenchimale SNC. In entrambi i casi le lesioni sono esordite

con un imaging (TC+RM) suggestivo per area emorragica, in sede temporale in un caso e cerebellare nell'altro. La recidiva SNC è stata documentata in un caso allo stop terapia e a +3 mesi nel secondo. Per entrambi lo studio del SNC eseguito all'esordio era risultato negativo e i sintomi alla recidiva sono risultati essere la cefalea persistente ed il vomito. La presentazione emorragica non ha reso agevole una diagnosi precoce di recidiva ponendo una serie di quesiti in diagnostica differenziale (lesione malformativa vascolare? Post-traumatica? Iatrogena?). In entrambi i casi è stata eseguita una 18F-DOPA-PET/CT che ha evidenziato una significativa captazione del tracciante alla periferia della lesione emorragica. In un caso il risultato è stato confermato anche istologicamente. Un caso è deceduto dopo 9 mesi, l'altro è ancora in trattamento. Le metastasi parenchimali SNC in NB sono rare. La RM è la metodica di scelta per studiarle ma in caso di lesioni francamente emorragiche la 18F-DOPA-PET/CT si è dimostrata molto più sensibile.

P029

IL BLASTOMA PLEUROPOLMONARE: UN AGGIORNAMENTO DELL'ESPERIENZA DEL PROGETTO TUMORI RARI IN ETÀ PEDIATRICA

C. Atzeni, A. Tagarelli, G. Cecchetto, A. Ferrari, P. Indolfi, P. Bertolini, M.D. De Pasquale, F. Puglisi, I. Zanetti, G. Bisogno

Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Microcitico di Cagliari, Italy

INTRODUZIONE: Il Blastoma pleuropolmonare (BPP) è un tumore raro in età pediatrica (0.2% delle neoplasie maligne). Riportiamo l'esperienza del Progetto TREP (Tumori Rari in Età Pediatrica), con l'obiettivo di valutare la capacità di reclutare pazienti, analizzandone caratteristiche, trattamento e prognosi.

MATERIALI E METODI: Dal 1990 al 2016 sono stati registrati 39 pazienti di età compresa tra 0 e 17 anni, 11 nello studio retrospettivo (1/anno) e 28 dal 2000, (1,64/anno), anno di inizio del progetto TREP.

RISULTATI: BPP tipo I: 7 pazienti, exeresi completa alla diagnosi in 5, somministrata chemioterapia in 4. Nessuno ha ricevuto radioterapia. BPP tipo II-III: 32 pazienti, exeresi completa alla diagnosi in 5 pazienti, in 9 dopo chemioterapia. La chemioterapia è stata somministrata in 31 pazienti, la radioterapia in 10. A 5 anni la progression free survival (PFS) è risultata pari a 58,4%, l'overall survival (OS) a 60.1%. PFS e OS sono state pari a 85.7% per il tipo I, 51.3 e 52.6% per il tipo II e 50.5 e 57% per il tipo III. I fattori prognostici significativi sono risultati lo stadio IRS e l'invasività del tumore.

CONCLUSIONI: L'avvio del progetto TREP ha permesso la registrazione di un maggior numero di pazienti affetti da BPP. Il trattamento è stato uniformato ed i risultati appaiono superiori rispetto a quanto riportato in letteratura. Questi dati forniscono la base per una migliore collaborazione internazionale nell'ambito del Gruppo EXPERT.

P030

CASO CLINICO DI FIBROELASTOSI PLEUROPARENCHIMALE POLMONARE IN PAZIENTE AFFETTA DA NEUROBLASTOMA

S. Semeria Mantelli, S. Boghen, M. Caironi, F. Compagno, A. Tolva, T. Mina, G. Acquafredda, E. Accornero, F. Bonetti, P. Comoli, M. Zecca

Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

INTRODUZIONE: La fibroelastosi pleuroparenchimale polmonare (PPFE) è una rara patologia caratterizzata da fibrosi intra-alveolare ed elastosi dei setti alveolari, con predilezione dei lobi polmonari superiori, a eziologia non ben nota. L'esordio clinico può essere insidioso: ad un lungo periodo asintomatico segue una fase sintomatica rapidamente ingravescente. Attualmente le strategie terapeutiche non sono soddisfacenti.

CASO CLINICO: Paziente affetta da neuroblastoma indifferenziato, localizzato in sede addominale e pelvica (stadio III), Myc-N non amplificato, diagnosticato all'età di 18 mesi, sottoposta a trattamento secondo protocollo SIOP Unresectable Neuroblastoma, comprensivo di due trapianti autologhi di cellule staminali emopoietiche, seguiti da 12 cicli di isotretinoina. La piccola, pur presentando residuo surrenalico di malattia al termine di tale trattamento, si è sempre mantenuta in buone condizioni generali fino all'età di 7 anni, quando ha manifestato dispnea inizialmente da sforzo poi progressivamente peggiorata fino alla necessità di ossigenoterapia, nell'arco di un anno. I reperti radiologici hanno posto diagnosi di PPFE, la cui evolutività andrà osservata nel corso del tempo e la cui eventuale indicazione al trapianto polmonare potrebbe essere messa in discussione dalla presenza di malattia residua.

CONCLUSIONI: La PPFE è una rara complicanza polmonare non infettiva tardiva del trattamento chemioterapico, a prognosi infausta, la cui diagnosi e il cui trattamento rappresentano, a tutt'oggi, una sfida aperta.

P031

RETINOBLASTOMA AVANZATO EXTRAOCULARE: UN CASO INUSUALE

F. Carra¹, F. De Majo¹, G. Coriolani¹, G. Capecci¹, F. Ariani², V. Imperatore², A.M. Pinto², A. Renieri², E. Basso³, F. Fagioli^{3,4}, D.F. Guglielmucci⁵, S. Grosso⁵, T. Hadjistilianou⁶

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena; ²UOC Genetica Medica, Dipartimento Emergenza-Urgenza e Servizi Diagnostici, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena; ³AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, S.C. Oncoematologia pediatrica e Centro Trapianti, Torino; ⁴Presidente AIEOP, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, S.C. Oncoematologia pediatrica e Centro trapianti, Torino; ⁵UOC Pediatria, Dipartimento

Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena; ⁶UOC Oftalmologia, Centro di Riferimento Retinoblastoma, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena, Italy

Descriviamo il caso di E.S., late-preterm, grave ritardo neuromotorio, facies dismorfica; microftalmia, distacco retinico e sospetto coloboma del nervo ottico in occhio sinistro (OS), criptoftalmo occhio destro (OD), riscontrati all'ecografia oculare a 13 giorni di vita; confermati da RM a 12 mesi. Anomalie della girazione e ipoplasia cerebellare emergevano all'RM a 24 mesi in cui veniva posto il sospetto di retinoblastoma. Pertanto la paziente veniva inviata presso il nostro Centro, dove la revisione di imaging confermava un quadro di retinoblastoma avanzato con coinvolgimento dei muscoli oculari estrinseci. La TC cranio escludeva segni di osteolisi. Aspirato midollare e rachicentesi: negativi. Il cariotipo dei genitori, effettuato presso altro centro, risultava nella norma. Il cariotipo della probanda mostrava un corredo cromosomico a 47 cromosomi con un solo cromosoma 13 normale, un cromosoma 13 ad anello ed un cromosoma sovra-numerario interpretabile come cromosoma 13 invertito e duplicato con neocentromero, come confermato mediante array-CGH. L'analisi del gene RB1 non ha evidenziato delezioni genomiche a carico della regione né mutazioni puntiformi. È stato avviato iter di chemioterapia sistemica neoadiuvante (2 cicli ICE seguiti da prelievo e conservazione delle cellule staminali), seguita da enucleazione OS. Per il riscontro di fattori di rischio istologici, è stata quindi intrapresa chemioterapia adiuvante per alto rischio, tuttora in corso (Tabella 1).

Tabella 1.

Drug	Dose (per day)	Cycles	Days
Intermediate-risk group*			
Etoposide	100 mg/m ² (3.3 mg/kg)t	1 and 3	1-5
Carboplatin	160 mg/m ² (5.3 mg/kg)t	1 and 3	1-5
Vincristine	1.5 mg/m ² (0.05 mg/kg)t	2 and 4	1 and 5
Cyclophosphamide	300 mg/m ² (10 mg/kg)t	2 and 4	1-5
High-risk group‡			
Etoposide	100 mg/m ²	1, 3, and 5	1-5
Carboplatin	160 mg/m ²	1, 3, and 5	1-5
Thiotepa (intrathecal)	15 mg	1, 3, and 5	1
Vincristine	1.5 mg/m ²	2, 4, and 6	1
Cyclophosphamide	1,000 mg/m ²	2, 4, and 6	1-3
CarboPEC§			
Etoposide	350 mg/m ²	7	1-5
Carboplatin	350 mg/m ²	7	1-5
Cyclophosphamide	1,600 mg/m ²	7	2-5

*Treated in outpatient setting, cycles 21 days apart, and no supportive care during therapy.

tDose adjusted in patients < 1 year old and/or < 10 kg.

‡Treated in outpatient setting only for cycles 1, 3, and 5; all cycles 21 days apart. Supportive care during inpatient therapy: intravenous hydration, sodium 2-sulfanyethanesulfonate with cyclophosphamide, granulocyte-colony stimulating factor.

§Followed by autologous hematopoietic stem-cell rescue on day 8.

DISCUSSIONE: Il caso descritto sottolinea l'importanza della diagnosi precoce in pazienti con anomalie del cromosoma 13. Risulta tuttavia peculiare nella nostra paziente l'assenza di alterazioni del gene RB1 in retinoblastoma avanzato con sindrome dismorfogenetica ed anomalie complesse del cromosoma 13.

P032

RETINOBLASTOMA NEONATALE: LA NOSTRA ESPERIENZA

F. De Majo¹, F. Carra¹, G. Capecchi¹, G. Coriolani¹, D. Galimberti², S. Grosso², T. Hadjistilianou³

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena;* ²*UOC Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena;* ³*UOC Oftalmologia, Centro di Riferimento Retinoblastoma, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena, Italy*

INTRODUZIONE: Il Retinoblastoma è la neoplasia maligna intraoculare più frequente in età infantile (32 nuovi casi annui in Italia). Il nostro obiettivo è di valutare le caratteristiche cliniche, il trattamento e outcome dei bambini affetti da Retinoblastoma diagnosticato in età neonatale.

MATERIALI E METODI: Dal 2009 al 2016 sono stati reclutati 7 pazienti (13 occhi) con una mediana di follow-up di 26.8 mesi, 6 bilaterali e 1 unilaterale, in cui la diagnosi è stata posta prima del compimento del trentesimo giorno di vita. 3 pazienti su 7 presentavano familiarità per Retinoblastoma.

RISULTATI: 13 occhi sono stati trattati con chemioterapia sistemica ev (I linea). 6 occhi sono in remissione, di cui 4 dopo I linea e 2 trattati successivamente con 3 infusioni di terapia intra-arteriosa per recidiva. 2 occhi sono stati enucleati post-chemioterapia sistemica. 3 occhi presentano ripresa di malattia (2 dopo 3 cicli VEC, 1 dopo 6 cicli VEC); attualmente 2 occhi sono in terapia intra-arteriosa e 1 in terapia focale. 2 occhi sono stati persi al follow-up. 1 paziente (2 occhi) ha effettuato brachiterapia.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: Tutti gli occhi presentavano stadio pari o inferiore a IIb di Reese e B di ABC, tranne uno (Vb Reese - E ABC). La tossicità da chemioterapia è stata prevalentemente ematologica (Grado 3-4, WHO). Solo 1 paziente ha presentato trombosi vena succlavia destra su CVC. Nessun paziente è deceduto né ha presentato secondi tumori.

P033

DESCRIZIONE DI UN CASO DI RETINOBLASTOMA AVANZATO CON ESTESO COINVOLGIMENTO DEL NERVO OTTICO

G. Coriolani¹, F. Carra¹, F. De Majo¹, G. Capecchi¹, D.F. Guglielmucci², S. Grosso², P. Toti³, P. Galluzzi⁴, T. Hadjistilianou⁵

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena;* ²*UOC Pediatria, Dip. di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena;* ³*UOC Anatomia Patologica,*

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena; ⁴UOC Neuroradiologia, Dipartimento Emergenza-Urgenza e Servizi Diagnostici, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena; ⁵UOC Oftalmologia, Centro di Riferimento Retinoblastoma, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena, Italy

Descriviamo il caso di A.C., 25 mesi con leucocoria e buftalmo da 4 mesi, anamnesi familiare e patologica non contributive. Da accertamenti effettuati presso altra sede veniva posto il sospetto di vitreo-retinopatia essudativa familiare. La valutazione oftalmoscopica presso la nostra Clinica mostrava: "occhio destro indenne; glaucoma secondario in occhio sinistro (tono: 36 mmHg), massa bianco-giallastra che riempie completamente la camera vitreale, depositi pseudocistici nella capsula posteriore del cristallino". L'RM encefalo-orbite individuava una massa ampia, disomogenea, a carattere esofitico con puntiformi calcificazioni ed aree necrotiche, che si continuava attraverso la papilla ottica fino a 3,5 mm dal chiasma ottico, con due propaggini aggettanti in camera anteriore. L'interessamento massivo del nervo ottico (infiltrazione secondaria vs neoplasia primitiva) e l'estensione della massa portavano alle seguenti ipotesi diagnostiche: astrocitoma aggressivo, retinoblastoma, medulloblastoma. Data l'assenza di visus residuo, la sintomatologia dolorosa e l'alto sospetto di malignità, si procedeva all'enucleazione. L'esame istologico confermava un quadro di retinoblastoma infiltrante il nervo ottico, oltre la trancia di sezione e le meningi, la coroide e la sclera a tutto spessore. Aspirato midollare negativo, esame del liquor positivo per cellule di retinoblastoma (200xcampo). È stata avviata chemioterapia sistemica (alto rischio, Tabella 1) e radioterapia cranio-spinale, tuttora in corso, al termine della quale sarà effettuato trapianto autologo.

Tabella 1.

Table 1. Three-Level Risk Classification			
Group	Criteria		
Low risk	Minimal or no choroidal involvement and/or prelaminar involvement or absence of optic nerve involvement		
Intermediate risk	Massive choroidal involvement and/or intra- and retrolaminar involvement and/or involvement of the anterior segment		
High risk	Invasion of the surgical margin of the optic nerve and/or microscopic extracranial involvement ^a		

^aCorresponding to stage II of new international retinoblastoma staging system.¹⁸

Table 3. Chemotherapy Regimens, Intermediate- and High-Risk Groups			
Drug	Dose (per day)	Cycles	Days
Intermediate-risk group*			
Etoposide	100 mg/m ² (3.3 mg/kg)†	1 and 3	1-5
Carboplatin	160 mg/m ² (5.3 mg/kg)†	1 and 3	1-5
Vincristine	1.5 mg/m ² (0.05 mg/kg)†	2 and 4	1 and 5
Cyclophosphamide	300 mg/m ² (10 mg/kg)†	2 and 4	1-5
High-risk group‡			
Etoposide	100 mg/m ²	1, 3, and 5	1-5
Carboplatin	160 mg/m ²	1, 3, and 5	1-5
Thiotepa (intrathecal)	15 mg	1, 3, and 5	1
Vincristine	1.5 mg/m ²	2, 4, and 6	1
Cyclophosphamide	1,000 mg/m ²	2, 4, and 6	1-3
CarboPEC§			
Etoposide	350 mg/m ²	7	1-5
Carboplatin	350 mg/m ²	7	1-5
Cyclophosphamide	1,600 mg/m ²	7	2-5

*Treated in outpatient setting, cycles 21 days apart, and no supportive care during therapy.

†Dose adjusted in patients < 1 year old and/or < 10 kg.

‡Treated in outpatient setting only for cycles 1, 3, and 5; all cycles 21 days apart. Supportive care during inpatient therapy: intravenous hydration, sodium 2-sulfanyliethanesulfonate with cyclophosphamide, granulocyte-colony stimulating factor.

§Followed by autologous hematopoietic stem-cell rescue on day 8.

DISCUSSIONE: Nel caso descritto è possibile ipotizzare un'origine iuxta-papillare del retinoblastoma con rapida e massiva estrinsecazione della neoplasia in direzione del nervo ottico, il cui coinvolgimento extralaminare determina un cambiamento drammatico in termini prognostici, con necessità di un percorso terapeutico intensificato multimodale.

P034

UN CASO DI CARCINOMA ADRENOCORTICALE PLURI-RECIDIVATO IN PAZIENTE AFFETTA DA SINDROME DI LI-FRAUMENI

F. Corongiu, C. Atzeni, M.B. Piludu, A. Nonnis, L. Cara, R. Mura

S.C. Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitemico A. Cao, AOB Cagliari, Italy

INTRODUZIONE: Il carcinoma adrenocorticale è un tumore raro in età pediatrica; rappresenta meno dello 0,5% delle neoplasie di questa fascia di età. Sono descritte associazioni con sindromi genetiche: Beckwith-Wiedeman, Li-Fraumeni, Gardner. La chirurgia radicale sembra l'unica modalità terapeutica che consenta di ottenere una sopravvivenza intorno al 65-70%; nei casi con resezioni parziali, nonostante l'impiego di terapie mediche, la sopravvivenza è praticamente nulla.

CASO CLINICO: L., 4 anni, giungeva alla nostra osservazione per neoformazione surrenalica di cm 4,5x3,5x2,5 (volume <200 cc), iperincrescenza di testosterone, pubertà precoce. Eseguita surrenectomia con linfadenectomia, si poneva diagnosi di Neoplasia Adrenocorticale a potenziale biologico incerto con diffusa positività per p53. Segnalato spillage intraoperatorio per il quale veniva sottoposta a trattamento adiuvante con terapia adrenolitica (Mitotane). Lo studio molecolare confermava Sindrome di Li-Fraumeni sporadica; la stadiazione non evidenziava altre sedi di malattia. Durante il follow-up (1 anno dalla sospensione del Mitotane) presentava recidiva locale. Trattata con resezione chirurgica, Mitotane e chemioterapia CED (Cisplatino-Etoposide-Adriamicina, presentava nuova recidiva in corso di chemioterapia. Sottoposta a nuova resezione chirurgica continuava terapia con solo Mitotane con quadro di remissione prolungata, successivamente sospesa per tossicità neurologica e decadimento neuropsichico-cognitivo. Ad un anno dalla sospensione del Mitotane si osservava terza recidiva in corrispondenza del lobo destro del fegato. Trattata con exeresi chirurgica riprendeva trattamento adiuvante con Mitotane ma presentava quarta recidiva locale, chemioresistente (protocollo GPOH-MET 97), rapidamente progressiva.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza conferma la necessità di trattamento chirurgico radicale nel Carcinoma Adrenocorticale. Lo spillage intraoperatorio del primo intervento può sostenere le numerose recidive osservate.

P035**DALLA CARTA AL WEB: STORIA DEL REGISTRO ITALIANO NEUROBLASTOMA**

M. Conte¹, A.R. Gigliotti¹, B. Galleni¹, A. Garaventa¹, B. De Bernardi¹, G. Erminio¹, M. Verroca¹, G. Stabile², R. Haupt¹

¹Per il Gruppo Italiano Neuroblastoma; ²Consorzio Interuniversitario CINECA, Italy

Dal 1976 l'Istituto Giannina Gaslini è centro di riferimento nazionale per la diagnosi e cura del NB, il tumore solido extracranico più frequente dell'età pediatrica con circa 130 nuovi casi diagnosticati all'anno. Nel 1979, è stato creato il Registro Italiano Neuroblastoma (RINB) per raccogliere informazioni in modo prospettico sui casi trattati nei centri AIEOP. All'epoca la scheda raccolta dati era un cartoncino giallo contenente i dati anagrafici del paziente e poche notizie sulle caratteristiche della malattia all'esordio. Nel corso degli anni, il registro cartaceo è stato sostituito da un database digitale con la possibilità di eseguire analisi statistiche grazie a specifiche "queries" inserite da un operatore dedicato. Nel tempo inoltre il RINB è stato progressivamente implementato con le informazioni biologiche, genomiche ed istologiche acquisite sul NB. Oggi il registro contiene i dati di oltre 3900 casi, da pochi mesi è disponibile on-line grazie ad una collaborazione con il CINECA e può essere consultato con password nominativa da tutti i centri AIEOP, nel rispetto della normativa vigente in tema di privacy e archiviazione di dati sensibili. Il RINB interagisce con il modello 1.01 dell'AIEOP e con database satelliti che controllano il flusso della centralizzazione dei campioni biologici e la refertazione degli esami ad essi collegati (SmartLab). Il RINB è uno strumento indispensabile, disponibile alla comunità scientifica, per conoscere la storia naturale del NB ed è fonte di dati di inestimabile valore per qualsiasi studio su questa patologia.

P036**SINDROME DI KASABACH-MERRIT COME ESORDIO IN UN CASO DI EMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIIFORME**

F. Olivieri, D. Di Carlo, M. Chinello, S. Cesaro

Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italy

INTRODUZIONE: L'Emangioendoteloma Kaposiforme (EK) è un tumore vascolare raro, localmente aggressivo, cutaneo o viscerale, tipico dell'infanzia o congenito. Si presenta come una massa blu-rossastra, costituita da cellule endoteliali fusiformi e spazi vascolari a fessura. Nel 50% dei casi presenta come complicanza il fenomeno di Kasabach Merrit (fKM): piastrinopenia grave con coagulopatia da consumo, con mortalità >10% in caso di diagnosi tardiva/mancata. Circa la terapia non esistono linee guida univoche: il cortisone ad alte dosi in monoterapia non assicura una risposta soddisfacente a fronte degli effetti avversi; la vincristina aumenta l'effetto inibente sulla crescita della massa soprattutto in

pazienti steroidoresistenti, con rischio di neurotossicità e mielosoppressione; il sirolimus si è dimostrato sicuro ed efficace con un profilo di tossicità accettabile.

CASO CLINICO: Lattante di 9 mesi valutato in PS per distress respiratorio. Agli esami ematochimici: anemia, piastrinopenia, ipofibrinogenemia. In anamnesi scarso accrescimento (- 2 DS), stipsi, addome globoso; negativo per celiachia e allergia alle proteine del latte vaccino. I successivi esami strumentali e l'istologia hanno permesso di porre diagnosi di EK retroperitoneale con fKM. La piastrinopenia è stata interpretata come fKM. E' stata avviata quindi terapia con prednisone (2 mg/Kg/die, per 8 mesi), sirolimus (dose iniziale 3 mg/m², poi 1 mg/m²) e vincristina (eseguiti 8 cicli, dose 0.05 mg/kg), con miglioramento delle condizioni generali, normalizzazione della conta piastrinica dopo due mesi e riduzione della massa a 3 mesi.

CONCLUSIONI: In questo caso il fKM ha rappresentato la modalità di esordio dell'EK e la scelta terapeutica si è dimostrata efficace.

P037**ACCOGLIENZA DI UN BAMBINO ONCOLOGICO AFFETTO DA SINDROME DELLO SPETTRO AUTISTICO IN RADIOTERAPIA**

S. D'Amato, G. Scimone, I. Magliano, V. Visciano, L. Apicella, M. De Paola, A. Pelusi, D. Di Gennaro

A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno, S.S. Radioterapia Pediatrica, Salerno, Italy

G. di 5 anni giunge alla nostra osservazione per un trattamento radioterapico per un T. di Wilms. All'accoglienza il bambino presenta difficoltà di linguaggio e di relazione, iperattività, comportamenti stereotipati ed interessi ristretti. Al colloquio anamnestico i genitori riferiscono che il bambino è affetto da sindrome dello spettro autistico. Esigenza primaria è stabilire un contatto con il piccolo al fine di favorire la compliance la percorso terapeutico e di sostenere lo stabilirsi di un'efficace sufficiente relazione con gli operatori. È stata utilizzata la tecnica di Comunicazione Aumentativa-Alternativa (CAA), con l'ausilio di stimoli visivi (tablet) basati sul meccanismo stimolo-rinforzo. Gli interventi sono stati strutturati per favorire, attraverso un supporto visivo alla comunicazione, l'imitazione spontanea dei comportamenti finalizzati alla partecipazione al momento terapeutico così suddivisi: avvicinamento progressivo al lettino TAC, posizionamento, immobilizzazione, esecuzione esame. Considerando che tale percorso rappresenta un momento ansiogeno per tutti i bambini con i quali è possibile utilizzare le normali strategie comunicative supportive e di sostegno e con i quali di norma si effettua prima di ogni trattamento la presa in carico finalizzata allo strutturarsi di una relazione di fiducia e di Alleanza Terapeutica. Il trattamento del piccolo G., limitatamente ad accoglienza, visita e TC di centraggio, (la radioterapia è stata eseguita in anestesia) è stato possibile grazie ad un intervento multidisciplinare proficuo e fattivo che ha visto una corretta condivisione delle responsabilità professionali tra gli operatori coinvolti: psicologo, medici,

TSRM ed infermieri professionali con l'unico obiettivo di strutturare un percorso sui bisogni di un bambino Speciale.

P038

UTILIZZO DELL'APPROCCIO GELOTOLOGICO COME STRATEGIA DI ACCOGLIENZA DEL BAMBINO ONCOLOGICO IN RADIOTERAPIA

G. Scimone, S. D'amato, L. Apicella, A. Capaldo, M. De Paola, G. Martana, A. Pelusi, B. Scarano, D. Di Gennaro

A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno, S.S. Radioterapia Pediatrica, Salerno, Italy

L'approccio gelotologico rappresenta un meraviglioso esempio di integrazione tra le esigenze della Psicologia e della Medicina. Si basa sugli studi della Psiconeuroendocrinologia (PNEI), una branca della medicina che ha sostanzialmente come le emozioni, attraverso complessi meccanismi neuro-endocrini, determini lo stato di salute o di malattia. Si avvale delle azioni in grado di attivare la relazione empatica tra il bambino ammalato e l'operatore. Il programma di accoglienza che si propone presso la S.S. di Radioterapia Pediatrica dell'A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona di Salerno è strutturato in collaborazione con l'Associazione OPEN onlus nell'ambito del progetto "Il sole buono". Con la collaborazione dell'artista Silvio Irilli e al supporto dell'Associazione 30 ore per la vita abbiamo creato un'area completamente a misura di bambino ispirata all'approccio gelotologico all'interno del reparto di radioterapia. E' nata l'Isola dei Tesori, un ambiente accogliente e rilassante che ha inglobato iconograficamente gli aspetti più belli del nostro territorio: il mare, la spiaggia ed il sole, composta da un'ampia sala di attesa-gioco, un giardino coperto e due stanze di degenza utilizzate come ambulatorio e come sala pre-anestesiologica e risveglio. In questo luogo magico il bambino ed il caregiver hanno la libertà di muoversi e di giocare con personale formato alle tecniche gelotologiche al fine di umanizzare il contesto sanitario, combattere la paura del bambino in ospedale, restituire al caregiver la forza di sperare e di pensare positivo normalizzare il contesto ospedaliero per i piccoli pazienti oncologici.

P039

CONFRONTO DOSIMETRICO TRA TOMOTERAPIA E PROTONTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA IN CASI PEDIATRICI CON TARGET RADIOTERAPICI COMPLESSI

E. Coassin¹, C. Gomà², A. Drigo³, L. Barresi³, M. Avanzo³, G. Franchin⁴, K. Haustermans², M. Mascarin¹

¹Radioterapia Pediatrica, Oncologia Radioterapica, IRCCS Centro Riferimento Oncologico CRO Aviano, Aviano (PN), Italy; ²Oncologia Radioterapica, University Hospitals Gasthuisberg Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgium; ³Fisica Sanitaria, IRCCS Centro Riferimento

Oncologico CRO Aviano, Aviano (PN), Italy; ⁴Oncologia Radioterapica, IRCCS Centro Riferimento Oncologico CRO Aviano, Aviano (PN), Italy

OBIETTIVI: Valutare performance di Tomoterapia e protonterapia ad intensità modulata (IMPT) in casi pediatrici selezionati.

METODI: 18 pazienti (2.5-19.5 anni) trattati con Tomoterapia e ripianificati per IMPT. Istologia: rabdomiosarcoma orbitario, parameningeo, vescico/prostatico; cordoma cervicale/toracico; Ewing paravertebrale, sacrale, pleurico, tibiale metastatico; ependimoma fossa cranica posteriore; craniofaringioma; ATRT lamina quadrigemina; tumore papillare pineale; medulloblastoma rischio standard; carcinoma adenoidocistico ghiandola lacrimale; carcinoma rinofaringeo; carcinoma esofageo; Hodgkin sopradiaframmatico e sopra/sottodiaframmatico. Sede: testa-collo (n=4), encefalo (n=4), torace (n=4), pelvi (n=3), midollo spinale (n=2), asse craniospinale (n=1). Dose: 14.4-67.4 Gy. Confronto dosimetrico tra Tomoterapia e IMPT valutando copertura target (D2, D98), omogeneità (D2-D98), conformazione (CI95) e risparmio organi a rischio (OARs).

RISULTATI: Incremento aderenza a dose minima e massima prescritte con IMPT rispettivamente di 1.2% e 0.1%. D98 migliorata nel 60% dei PTV; D2 nel 58.6%. IMPT superiore per omogeneità nel 68.4% dei PTV e per conformazione nel 70.6% dei PTV. Soddisfatto il 91.7% (75-100%) dei constraint per gli OARs con IMPT, l'87.5% (33.3-100%) con Tomoterapia. IMPT ha ottimizzato i DVH per oltre il 70% dei constraint, con vantaggio più evidente per: risparmio del cuore nell'irradiazione pleurica totale, degli OARs controlaterali nei tumori lateralizzati del testa-collo, della coclea nel trattamento della fossa cranica posteriore.

CONCLUSIONI: L'IMPT ha dimostrato migliore copertura target, omogeneità, conformazione, risparmio degli OARs, con beneficio massimo per tumori cerebrali e pelvici. La Tomoterapia è risultata competitiva nei target piccoli e superficiali per copertura target e risparmio OARs contigui, nei volumi grandi (craniospinale, pleura in toto, Hodgkin sopra/sottodiaframmatico) per omogeneità di dose al target.

P040

NEOPLASIE SINCRONE A TUMORI NEUROBLASTICI PERIFERICI

S. Sorrentino¹, M. Conte¹, C. Manzitti¹, G. Erminio², M.L. Garrè³, C. Milanaccio³, P. D'Angelo⁴, A. Di Cataldo⁵, C. Consarino⁶, E. Viscardi⁷, M. Nantron¹, L. Amoroso¹, A. Garaventa¹

¹UOC Oncologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ²UOSD Epidemiologia, Biostatistica e Comitati, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ³UOSD Neuroncologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ⁴UOC Oncematologia Pediatrica, Ospedale G. Di Cristina, Palermo; ⁵UOC Oncologematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ⁶UOC Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio",

Catanzaro, ⁷UOC Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova, Italy

L'associazione di Tumore Neuroblastico Periferico (TNP) con altre neoplasie è nota ma rara. Nella maggior parte dei casi si tratta di secondi tumori, molto più infrequente la presenza di tumori sincroni. Questa evenienza si verifica talvolta in casi affetti da sindromi predisponenti a cancro, come la Sindrome di Beckwith-Wiedemann (SBW) o la Sindrome di Li-Fraumeni. In letteratura sono descritti solo case report isolati di tumori sincroni. Nel registro italiano neuroblastoma, dal 1976 ad oggi sono stati registrati 3942 casi. Di questi 35 hanno avuto un tumore secondario e 6 un tumore sincrono. I 6 casi di TNP (3 NB, 2 GNB e 1 GN) erano associati a 3 LLA, 1 LMA, 1 astrocitoma pilocitico e 1 pancreatoblastoma. In un caso coesisteva la SBW (NB e PB). Tutti i casi di TNP avevano malattia localizzata e sono stati sottoposti a sola chirurgia, eccetto un caso regredito spontaneamente. I 4 casi di leucemia sono stati trattati secondo specifico protocollo, mentre nel caso di pancreatoblastoma e di astrocitoma è stata eseguita una chirurgia radicale. Tutti i 6 casi sono in RC per entrambi i tumori con un FU mediano di 38 mesi (range 2-114 mesi). La diagnosi di tumore sincrono a TNP è possibile ma rara. Nei nostri 6 casi il TNP è sempre risultato localizzato e ha necessitato di sola chirurgia. L'associazione con la leucemia è risultata la più frequente. La prognosi di entrambi i tumori ottima.

P041

MUTAZIONI DEL GENE SMARCA4 E DIFETTI DELLA PATHWAY DI HEDGEHOG E DEL RIPARO DEL DNA SONO PRESENTI NEL TUMORE DEI PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO E RAPIDA PROGRESSIONE DI MALATTIA

M.R. Esposito¹, A. Binatti², M. Pantile¹, A. Coppe², C. Zanon¹, K. Mazzocco³, L. Longo⁴, M. Capasso^{5,6}, A. Lasorsa⁶, S. Bortoluzzi², G.P. Tonini¹

¹Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Laboratorio Neuroblastoma, Padova; ²Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Padova; ³Dipartimento di Ricerca Traslazionale, Medicina di Laboratorio, Diagnostica e Servizi U.O.C. Anatomia Patologica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; ⁴U.O. Bioterapia, IRCCS AOU San Martino-IST, Istituto Nazionale di Ricerca sul Cancro, Unità di Patologia "Giannina Gaslini / Fondazione Italiana Neuroblastoma", Genova; ⁵Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Napoli; ⁶CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy

BACKGROUND: Il neuroblastoma (NB) è un tumore pediatrico del sistema nervoso simpatico che spesso progredisce con metastasi diffuse. L'analisi del genoma/esoma di NB mostra poche mutazioni ricorrenti e basso numero di mutazioni somatiche per tumore (12-17/ tumore). Questo suggerisce che mutazioni rare possono contribuire alla aggressività del tumore proba-

bilmente in funzione della pathway in cui i geni mutati sono coinvolti.

SCOPO DEL LAVORO: Individuare meccanismi molecolari alterati in pazienti NB ad alto rischio (NB-HR) con rapida progressione della malattia (Ultra High Risk, UHR).

METODI: Il gDNA delle biopsie tumorali e del corrispettivo sangue periferico di HR-NBs stadio 4, definiti UHR (14) con decorso infausto entro 5 anni dalla diagnosi; lunghi sopravvissuti "Long Survivor (LS)" con sopravvivenza oltre i 5 anni, è stato estratto e purificato per il sequenziamento dell'esoma. In Figura 1 è descritto il "workflow" di analisi.

RISULTATI: Non sono state trovate differenze in numero di varianti, classi di mutazioni e tipologia di sostituzioni tra UHR e LS. L'oncogene SMARCA4, è l'unico gene mutato ricorrentemente negli UHR. Sono inoltre alterate le pathway di Hedgehog, del riparo del DNA e dell'organizzazione della cromatina e della regolazione dell'espressione genica solo negli UHR.

CONCLUSIONI: L'identificazione precoce dei UHRs costituisce un grosso problema diagnostico e terapeutico. Al momento, non sono disponibili marcatori prognostici per identificare i UHR. Abbiamo scoperto le mutazioni di SMARCA4 e le alterazioni di pathways associate a questo sottogruppo di pazienti. Lo studio di un più ampio numero di casi potrà confermare l'impiego di SMARCA4 come marcatore di pazienti UHR.

Figura 1. Pipeline bioinformatica e disegno sperimentale impiegati per l'identificazione di varianti somatiche. Il diagramma di flusso riassume il flusso di lavoro seguito per l'identificazione di varianti somatiche esclusive per gruppo e le vie biologiche mutate; dalla lista di varianti abbiamo scelto le varianti più promettenti per la validazione mediante sequenziamento Sanger e Roche 454 ad alta profondità.

P042

MODELLO ORGANOIDE PER LO STUDIO DEL NEUROBLASTOMA

P. Fusco¹, B. Parisatto¹, M. Pantile¹, C. Frasson^{1,2}, E. Mattiuzzo², G.P. Viola², E. Rampazzo^{1,2}, L. Persano^{1,2}, A. Di Meglio², A. Lesl², L. Santoro³, A. Zin⁴, G. Basso^{1,2}, M.R. Esposito¹, G.P. Tonini¹

¹Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Laboratorio Neuroblastoma, Padova; ²Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; ³Dipartimento di Medicina

DIMED, Università degli Studi di Padova; ⁴Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Laboratorio di Biologia Tumori Solidi, Padova, Italy

BACKGROUND: Il neuroblastoma (NB) è un tumore pediatrico e rappresenta ancora il 15% dei decessi per cancro infantile. Recentemente, per diversi tumori è stato realizzato un sistema di coltura 3D, gli organoidi, che ricapitolano la crescita tumorale *in vivo* mimando il tessuto di origine per composizione, morfologia e microambiente tumorale da utilizzare per studi preclinici.

SCOPO DEL LAVORO: Stabilire il modello organoide di NB in grado di auto-organizzarsi in una struttura simile al tessuto di origine.

METODI: Cellule primarie di NB furono incluse in Matrigel e gli organoidi cresciuti in DMEM F12 serum free.

RISULTATI: Abbiamo realizzato organoidi da 7 linee primarie NB (TIC tumor initiating cells), 5 derivanti da tumore primario (T) e 2 da metastasi di midollo osseo (B). Per verificare che le cellule si fossero auto-organizzate in struttura 3D che rispecchiasse il tessuto di origine e la presenza di cellule staminali abbiamo valutato i marcatori: NB84a, Cromogranina A, CD133 e CD44 e la presenza di MYCN mediante Western Blotting. Abbiamo studiato il profilo di aberrazioni cromosomiche mediante aCGH paragonandole a quelle del tumore di origine. Abbiamo ritrovato in tutti gli organoidi la presenza di neuroblasti, cellule staminali, mesenchimali e dimostrato la presenza di alterazioni tipiche del NB: delezione chr1p e chr11q, guadagno chr17q e amplificazione MYCN.

CONCLUSIONI: Abbiamo stabilito un sistema organoide NB da tumore primario e metastatico che mostra somiglianza con il tessuto di origine per composizione cellulare e morfologia. Il modello sarà usato per studiare la patogenesi molecolare del neuroblastoma e per studi farmacologici preclinici.

P043

NEUTROPENIA AUTOIMMUNE DELL'INFANZIA SECONDARIA AD ALTRA MALATTIA AUTOIMMUNE: DATI DEL REGISTRO ITALIANO NEUTROPENIE

D. Onofrillo¹, P. Farruggia², G. Puccio², F. Fioredda³, T. Lanza³, L. Porretti⁴, U. Ramenghi⁵, A. Barone⁶, S. Bonanomi⁷, F. Di Marco², A. Finocchi⁸, R. Ghilardi⁹, S. Ladogana¹⁰, N. Marra¹¹, C. Mosa², B. Martire¹², L.D. Notarangelo¹³, E. Palmisani³, M. Pillon¹⁴, L. Lo Valvo¹⁵, G. Russo¹⁵, J. Serafinelli⁸, A. Trizzino², F. Tucci¹⁶, F. Verzegnassi¹⁷, F. Zunica¹³, C. Dufour³

¹Hematology Unit, Hospital of Pescara; ²Pediatric Hematology and Oncology Unit, A.R.N.A.S. Ospedale Civico, Palermo; ³Clinical and Experimental Hematology Unit, G. Gaslini Children's Hospital, Genova; ⁴Flow Cytometry Service, Laboratory of Clinical Chemistry and Microbiology, IRCCS "Ca' Granda" Foundation, Maggiore Hospital Policlinico,

Milan; ⁵Ematologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ⁶Department of Pediatric Onco-hematology, University Hospital, Parma; ⁷Fondazione MBBM, Clinica Pediatrica, Università di Milano - Bicocca, A.O. San Gerardo, Monza (MB); ⁸Immunologia Pediatrica, Università Tor Vergata, Roma; ⁹Department of Pediatrics, IRCCS "Ca' Granda" Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milan; ¹⁰Department of Hematology, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); ¹¹A.O.R.N. Santobono Pausillipon, Naples; ¹²Dipartimento di Scienze e Chirurgia Pediatriche, U.O. Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Policlinico Giovanni XXIII, Bari; ¹³Pediatric Oncology-Hematology and BMT Unit, Children's Hospital, Spedali Civili, Brescia; ¹⁴Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova; ¹⁵Pediatric Hematology and Oncology Unit, Policlinico Hospital, University of Catania; ¹⁶Department of Pediatric Onco-Hematology, Meyer Children's Hospital, Florence; ¹⁷Institute of Maternal and Child Health IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy

Studio retrospettivo multicentrico sulla neutropenia autoimmune (AIN): raffronto fra 26 pazienti con AIN secondaria ad altre malattie autoimmuni (s-AIN) e 263 con AIN dell'infanzia (p-AIN).

Tabella 1.

Sex	Age at onset (y)	Recovery from AIN	Age at recovery (y)	Associated autoimmunity
M	15.12	yes	15.89	ES (AIN+ thrombocytopenia); DAT pos
F	13.80	yes	14.12	Celiac disease; Autoimmune thyroiditis (anti-TPO pos)
F	2	no		Autoimmune hepatitis; ES (AIN+ thrombocytopenia); DAT pos
F	7.87	no		IDDM; ANA 1:320
M	10.6	no		Celiac disease; ES (AIN+ thrombocytopenia); DAT pos
M	10.82	no		ES (tri-lineage); ANA 1:160; GH deficiency
F	3.76	no		ES (tri-lineage); autoimmune encephalitis
M	13.43	no		ES (AIN+ thrombocytopenia); DAT pos
M	4.02	no		ES (AIN+ thrombocytopenia); ANA 1:320; arthritis
M	6.5	no		ES (AIN + AIHA)
M	17.17	no		ES (tri-lineage); ANA 1:160
F	12.42	no		ES (tri-lineage); ANA 1:640; SLE
F	13.33	no		ES (tri-lineage); ANA 1:160
F	15.55	no		Autoimmune thyroiditis (anti-TPO pos; anti-TG pos)
F	13.43	no		Autoimmune thyroiditis (anti-TPO pos; anti-TG pos)
F	7.45	no		Autoimmune thyroiditis (anti-TG pos)
M	7.49	no		Autoimmune thyroiditis (anti-TPO pos)
F	16.47	no		Autoimmune thyroiditis (anti-TPO pos; anti-TG pos); ANA 1:1280
M	9.54	no		Autoimmune thyroiditis (anti-TG pos); ANA 1:320
F	11.98	no		GH deficiency; ANA 1:320
F	7.4	no		GH deficiency; ANA 1:320
M	12.49	no		IDDM
F	0.63	no		ANA 1:160; arthralgia; ASMA pos; anti-GAD pos
F	7.2	no		ANA 1:1280; arthralgia
F	2.65	no		ANA 1:320; arthralgia; anti-DNA pos
F	7.1	no		ANA 1:320; arthralgia

ES: ES syndrome; pos: positivity; AIN: autoimmune neutropenia; DAT: direct antiglobulin test; anti-TPO: anti-thyroid peroxidase antibodies; IDDM: insulin-dependent diabetes mellitus; ANA: antinuclear antibodies; GH: growth hormone; anti-TG: AIHA: autoimmune hemolytic anemia; anti-TG: anti-thyroglobulin antibodies; ASMA: anti-smooth muscle antibodies; anti-GAD: anti-glutamic acid decarboxylase antibodies; anti-DNA: anti-double stranded DNA antibodies; SLE: Systemic lupus erythematosus.

RISULTATI: Prevalenza di ex-pretermine, rispetto a 487 controlli, statisticamente maggiore ($p=0.008362$) in p-AIN (non in s-AIN). Età mediana esordio neutropenia: 0.77 anni p-AIN vs. 10.07 s-AIN ($p=1.105e-12$). Prevalenza deficit selettivo IgA: 3% p-AIN vs. 13.6% s-AIN: entrambe le prevalenze significativamente maggiori rispetto quella (0.21%) di 470 controlli ($p=0.0009$ in p-AIN; $p=7.239e-12$ in s-AIN). All'esordio: mediana neutrofili inferiore in p-AIN ($0.45 \times 10^9/L$) vs. s-AIN ($0.63 \times 10^9/L$) ($p=0.03$);

mediana linfociti inferiore in s-AIN ($1.58 \times 10^9/L$) vs. p-AIN ($4.36 \times 10^9/L$) ($p=6.29e-11$). Leucopenia ($p=1.80e-07$) e infezioni gravi ($p=0.0001$) più in s-AIN; monocitosi ($p=0.039$) e guarigione spontanea ($p=3.21e-11$) più in p-AIN. Guarigione: 74.9% in p-AIN vs. 7.7% (2/26) in s-AIN. Utilizzo G-CSF: 6.9% p-AIN vs. 23.1% s-AIN ($p=0.0045$). Fra le 26 s-AIN: esordio neutropenia, rispetto ad altra malattia autoimmune (MAI), contemporaneamente in 11/26 (42.3%), prima in 8/26 (30.7%) e dopo in 7/26 (26.9%). Sindrome di Evans e tiroidite autoimmune le più comuni MAI associate (11 e 7 pazienti); 7/26 pazienti presentano associazioni mai segnalate (3 deficit GH, 2 celiachia, 1 epatite autoimmune, 1 encefalite autoimmune), 6/26 presentano >2 MAI e 4/26 una MAI indefinita (artralgie+positività ANA) (Tabella 1).

CONCLUSIONI: s-AIN, rispetto p-AIN, presenta esordio ad età superiore, maggiori complicanze infettive e frequente cronicizzazione.

P044

EMOGLOBINA DI MOZHAISK: RARA VARIANTE INSTABILE DELLA CATENA BETA DELL'EMOGLOBINA

L. Cavalleri¹, F. Bruni¹, E. Giraldi¹, L. Michetti², C. Curcio³, V. Giannone³, L. Morali¹, C. Foglia¹, M. Calvi¹, M. Provenzi¹, L. D'Antiga¹

¹USC Pediatria, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo;

²Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ³Laboratorio di Genetica Medica, Fondazione IRCCS Ca'Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

INTRODUZIONE: L'emoglobina di Mozhaisk (B92(F8) His Arg) è stata descritta la prima volta da Spivak et al in un bambino russo di 9 anni con un'anemia emolitica congenita con corpi di Heinz. Poche altre segnalazioni si trovano in letteratura circa questa variante della catena beta dell'emoglobina che, alterandone la struttura e la funzione, ne determina instabilità. L'andamento clinico e la necessità trasfusionale sono poco noti.

CASO CLINICO: Descriviamo il caso clinico di un bambino di 3 anni, primogenito di genitori non consanguinei di origine italiana il padre, peruviana la madre, nato a termine da parto eutocico, dopo gravidanza tramite Fecondazione *in vitro* ed Embryo Transfer, complicata da diabete gestazionale. Giunge in Pronto Soccorso per la comparsa, in corso di episodio febbrile, di scadimento delle condizioni generali, intensa astenia, difficoltà respiratoria ed emissione negli ultimi giorni di urine ipercromiche. L'esame obiettivo mostra intenso pallore cutaneo e mucoso, ittero sclerale, rantoli crepitanti alla base di sinistra e splenomegalia (milza apprezzabile a 6 cm dall'arcata costale). Gli esami ematici evidenziano anemia emolitica severa (GR 2.380.000/ μ cl, Hb 6.2 g/dl, Hct 22%, MCV 92 fl, MCH 26.1 pg, MCHC 28.2 g/dl, RDW 26.7%, GB 12.700/ μ cl, N 77.6%, PLT 129.000/ μ cl, reticolociti 412X109/L), bilirubina totale-diretta 3.6-0.9 mg/dl, LDH 3479 U/l, aptoglobina <5 mg/dl, PCR 14.5 mg/dl. All'esame delle urine emoglobinuria. Alla radio-

grafia del torace sfumato addensato sovrabasale retrocardiaco sinistro. Ricoverato in reparto vengono eseguiti accertamenti volti a individuare la causa di emolisi: test di Coombs diretto ed indiretto negativo, dosaggio della glucosio 6-fosfato deidrogenasi 758 mU/109 GR (VN 220-570), studio dell'assetto emoglobinico mediante HPLC HbA2 3.2%, HbF 17.8%, possibile presenza di variante instabile dell'emoglobina. Risultano positive per infezione recente le sierologia per *Mycoplasma Pneumoniae* e *Parvovirus B19*. L'ecografia dell'addome evidenzia milza di dimensioni aumentate (12 cm). Si procede ad emotrasfusione e viene avviata terapia antibiotica con ceftriaxone e azitromicina con rapido miglioramento clinico: sfebbramento, riduzione della splenomegalia, risalita dell'emoglobina e calo degli indici di emolisi. Visto il riscontro di dubbia variante instabile dell'emoglobina, si procede ad analisi molecolare per emoglobinopatie con riscontro in eterozigosi della mutazione c278A>G (emoglobina di Mozhaisk) del gene beta globinico. Le indagini sui genitori (studio dell'assetto emoglobinico in HPLC ed indagine molecolare per emoglobinopatie) risultano negative. Dalla dimissione il bambino ha presentato alcuni episodi di emolisi acuta, durante episodi infettivi, con necessità, in due occasioni, di emotrasfusione. Ai controlli di routine presenta anemia lieve con segni di emolisi cronica (GR 4.150.000/ μ cl, Hb 10.6g/dl, HCT 38.3%, MCV 92.3 fl, MCH 25.5 pg, MCHC 27.7.2 g/dl, RDW 22.6%, reticolociti 484.7X109/L), bilirubina totale-diretta 2.1-0.7 mg/dl, LDH 1660 U/l, lieve splenomegalia).

CONCLUSIONI: Data la rarità di questa patologia e la scarsità delle informazioni presenti in letteratura riteniamo importante la segnalazione e la descrizione di casi analoghi al fine di avere un quadro più completo dello spettro clinico di questa emoglobinopatia.

P045

MUTAZIONI NEL GENE DEL KRUPPEL-LIKE FACTOR 1 POSSONO AVERE UN EFFETTO PEGGIORATIVO SUL FENOTIPO DELLE BETA TALASSEMIE?

M.R. Storino¹, M. Giuliano¹, G. Fioretti², S. Puzone¹, R. Sessa¹, L. Vicari², M.P. Ottaviano¹, M. Caldora³, S. Costantini⁴, C. Matarese³, A. Sarappa³, A. Filosa⁴, R. Di Concilio⁵, P. Izzo¹, M. Grosso¹, G. Amendola⁵

¹Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Napoli;

²UOSC Genetica Medica, AORN A. Cardarelli, Napoli;

³U.O.C. Patologia Clinica, P.O. Pellegrini, ASLNAI, Napoli;

⁴UOSD Malattie Rare del Globulo Rosso, AORN A. Cardarelli, Napoli;

⁵U.O.C. Pediatria-TIN, Ospedale di Nocera Inferiore, Salerno, Italy

KLF1 è un fattore trascrizionale che svolge un ruolo chiave nell'eritropoiesi. Mutazioni in KLF1 sono state associate ad aumento di HbF e/o di HbA2 e a un miglioramento del fenotipo talassemico. Gli Autori riportano la caratterizzazione funzionale di mutazioni del gene KLF1 e la loro associazione con fenotipi beta talassemici atipici. La ricerca di mutazioni nel gene KLF1 è stata effet-

tuata mediante analisi di sequenza (DNA 3730, Applied Biosystem). Gli studi funzionali sono stati condotti nella linea eritroleucemica K562. Lo studio ha riguardato 19 soggetti: 11 eterozigoti beta talassemici con un fenotipo non atteso di talassemia intermedia e 8 soggetti con indici eritroidi normali, livelli di HbA2 e/o HbF borderline senza mutazioni nei cluster dei geni globinici. 15 soggetti sono risultati positivi per mutazioni nel gene KLF1: in particolare sono state individuate 7 mutazioni, di cui una nel promotore già riportata come polimorfismo ma che è risultata associata ad una aumentata attività trascrizionale del gene, 3 mutazioni già descritte e associate a livelli aumentati di HbA2 e/o HbF e 2 nuove mutazioni nell'esone 2, di cui una (P173Pfs*236) è risultata associata ad una drammatica riduzione dei livelli di espressione del gene beta globinico. Questo studio conferma l'effetto migliorativo di alcune mutazioni di KLF1 sul fenotipo talassemico mentre per altre è stato evidenziato un possibile effetto peggiorativo sul fenotipo talassemico o nella determinazione di un tratto beta talassemico silente. Questi risultati sottolineano l'importanza dello screening di mutazioni in KLF1 nella consulenza genetica e prevenzione delle emoglobinopatie.

P046

PIASTRINOPENIA EREDITARIA DA MUTAZIONE DI ANKRD26 CON PROGRESSIONE VERSO MIELODISPLASIA: DESCRIZIONE DI UN CASO

A. Mantovani¹, C. Mingotti¹, G. Baresi¹, C. Gorio¹, E. Bertoni¹, P. Noris², L.D. Notarangelo¹, F. Porta¹

¹U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia;

²Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo ed Università di Pavia, Italy

La piastrinopenia associata a mutazione del gene ANKRD26 è una forma di piastrinopenia familiare di recente descrizione a trasmissione autosomica dominante, determinata da mutazioni puntiformi non senso della regione 5'UTR del gene ANKRD26. Il quadro clinico è caratterizzato da piastrinopenia e rischio di sanguinamento di entità variabile, in assenza di correlazione genotipo-fenotipo. Tale patologia si associa ad un'incidenza di malattie oncoematologiche superiore rispetto all'atteso. Descriviamo il caso di una paziente, di 11 anni, giunta alla nostra attenzione per una modesta piastrinopenia nota fin dalla nascita associata alla saltuaria comparsa di ecchimosi ed eruzioni petecchiali spontanee. L'anamnesi mostrava familiarità per piastrinopenia in linea paterna (padre e nonna paterna). I controlli periodici mostravano una conta piastrinica tra i 30.000/mmc ed i 60.000/mmc, con volume piastrinico nella norma. Durante il follow up sono state escluse anomalie di espressione delle glicoproteine della membrana piastrinica, la malattia dei Bernard-Soulier ed alterazioni dell'aggregazione piastrinica. E' stata eseguita in seguito l'analisi di mutazione del gene ANKRD26 che ha evidenziato la presenza della mutazione puntiforme c.-116C>T in eterozigosi, permettendo di porre diagnosi di piastrinopenia familiare da

mutazione di ANKRD26. Per successivo ulteriore calo dei valori piastrinici (PLT <20.000/mmc) all'età di 8 anni, nell'ipotesi di una sovrapposizione di una forma acquisita, è stata intrapresa terapia con immunoglobuline e steroidi, con scarsa risposta. Sono state inoltre eseguite periodiche biopsie osteomidollari risultate negative per mielodisplasia; l'ultima biopsia eseguita a Settembre 2016 ha invece mostrato un quadro midollare compatibile con mielodisplasia. La piastrinopenia da mutazione del gene ANKRD26 può avere un fenotipo ed un decorso variabile; il progressivo peggioramento della conta piastrinica deve indurre al sospetto di una mielodisplasia. Dato il rischio dell'evoluzione in mielodisplasia può essere utile, in corso di follow up, l'esecuzione di periodiche biopsie osteomidollari.

P047

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE PER L'INDIVIDUAZIONE PRECOCE DELLA COMPLICANZA NEURODEGENERATIVA DELLA ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS E IL MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON IMMUNOGLOBULINE

I. Trambusti¹, C. Barba², F. Afrifa¹, K. Romano², M. Mortilla³, C. Defilippi³, S. Rizzi², R. Guerrini², C. Favre¹, E. Sieni¹

¹Oncoematologia Pediatrica, AOU A. Meyer, Firenze;

²Neurologia Pediatrica, AOU A. Meyer, Firenze;

³Radiologia Pediatrica, AOU A. Meyer, Firenze, Italy

Scopo dello studio è l'individuazione precoce e il monitoraggio dei pazienti ND-LCH da sottoporre a terapia con IVIG. I pazienti con ND-ICL (RM patologica) sono stati valutati annualmente con il seguente protocollo: RM 3T (grading da 1, lieve, a 4, grave), visita neurologica con scala per atassia, potenziali evocati somatosensoriali (SEP) e acustici (BAEP). Un totale di 7 pazienti (età mediana: 13 anni; 5,7 anni alla diagnosi di ND-ICL) con alterazioni cliniche e/o neurofisiologiche sono stati trattati con IVIG 0.5 g/kg/mese. Al tempo zero, prima del trattamento (T0), la visita neurologica era patologica in 6/7 pazienti (severe alterazioni, 2; pauci/asintomatici, 4). I SEP e i BAEP erano rispettivamente alterati in 7/7 e 4/7 pazienti. Il grading della RM era: 4(n=3), 2(n=2), 1(n=2). I pazienti sono stati trattati per una mediana di 2,6 anni (1,7-4,8) e seguiti in follow-up per una mediana di 5 anni (1-6,2). I due pazienti gravemente sintomatici al T0 sono peggiorati e la terapia è stata interrotta. Nei rimanenti pazienti, la visita neurologica è migliorata in 3/5, rimasta stabile in 2/5; i SEP sono migliorati in 2/5, stabili in 3/5 pazienti; i BAEP migliorati in 1 paziente, invariati in 4/5. In conclusione, 5/7 pazienti asintomatici o paucisintomatici al T0 sono migliorati o rimasti stabili dopo il trattamento con IVIG, mentre i 2 pazienti che erano gravemente sintomatici sono peggiorati ulteriormente. Sugeriamo dunque il nostro protocollo multidisciplinare per individuare precocemente i pazienti con neurodegenerazione da sottoporre alla terapia con IVIG e per monitorare la risposta al trattamento.

P048

PORPORA TROMBOCITOPENICA IMMUNE: CASISTICA DEL CENTRO AIEOP DI PALERMO

A. Guarina¹, G. Puccio², V. Insinga¹, P. D'Angelo², F. Di Marco², A. Grigoli², C. Mosa², D. Russo², A. Trizzino², A. Trizzino², S. Troia², O. Ziino², P. Farruggia²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-Infantile, Università degli Studi di Palermo;* ²*U.O. di Oncoematologia Pediatrica, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy*

INTRODUZIONE: Studio retrospettivo (2000-2016) su 95 soggetti con PTI seguiti presso l'Oncoematologia Pediatrica di Palermo.

RISULTATI: M/F (%)=46/54; età media all'esordio: 6.8 anni; clinica all'esordio: 29% asintomatico, 54% score A, 17% score B; infezione recente nel 32%. Mediana piastrine all'esordio: 16.000/mmc. Primo approccio terapeutico: wait&see 42%, IGEV 40%, prednisone per os 18%. A 3 mesi: persistenti/guariti (%)=50.5/49.5. A 12 mesi: cronici/guariti (%)=35.8/64.2. All'ultimo follow-up cronici/guariti (%)=34.7/65.3. Nel FUP successivo ai 12 mesi riscontro di recidive (2 pazienti) e remissioni (3 pazienti). Sesso, età, n° di piastrine all'esordio, infezione recente non influiscono in modo statisticamente significativo sulla possibilità di guarigione. Il principale fattore prognostico per l'eventuale cronicizzazione a 12 mesi è il numero di piastrine a 3 mesi ($p=2.77$ e-8). Sulla base di una ROC curve costruita sulla popolazione in oggetto (Figura 1), chi ha <92.000/mmc piastrine ha una probabilità del 66% di cronicizzare a 12 mesi, mentre chi ha >92.000/mmc ha solo il 13% di probabilità.

"Curva ROC del valore predittivo del numero di piastrine a 3 mesi nei confronti dell'esito guarigione a 12 mesi. Il cut-off indicato è stato scelto in modo da rendere massimo il valore del chi quadro. I valori del parametro "piastrine a 3 mesi" sono rappresentati a destra in forma di scala cromatica"

Figura 1.

A 12 mesi la cronicizzazione è meno frequente fra i soggetti trattati con prednisone vs quelli sottoposti a IGEV ($p=0.0086$). Fra i pazienti cronici, all'ultimo FUP si riscontra una tendenza (non significativa, ma descritta in altri studi con campionamento maggiore) all'aumento della conta piastrine.

P049

CITOPENIE IMMUNI (SINDROME DI EVANS) REFRAITARIE DEL BAMBINO. DA UN PRECISO INQUADRAMENTO CLINICO LABORATORISTICO AL CORRETTO TRATTAMENTO. ESPERIENZA DI SAN GIOVANNI ROTONDO

A. Maggio¹, A. Spirito¹, L. Miglionico¹, M. Maruzzi¹, R. De Santis¹, A. Ciliberti¹, E. Manca², A. Pacilio², A. Petraccaro², S. Gorgoglione², M. Pettoello Mantovani², S. Ladogana¹

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia;* ²*UOC Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS, "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy*

La Sindrome di Evans (ES) rappresenta una Citopenia Autoimmune caratterizzata dalla comparsa sincrona o metacrona di citopenia coinvolgente almeno due linee cellulari. E' nota l'associazione tra ES e ALPS (Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune), condizione caratterizzata da citopenia, linfadenomegalia, splenomegalia ed aumento dei Linfociti T doppi negativi (TCRalfa/beta+CD4-CD8-). Riportiamo la casistica di bambini con ES seguiti presso l'Oncoematologia Pediatrica di San Giovanni Rotondo dal 2007 al 2017. Su un totale di 130 bambini affetti da Citopenie Immuni (81% PTI, 13% AEA e 4% neutropenie), è stata individuata una categoria di 15 pz con ES (11%), tra questi 5 pz con citopenie refrattarie e 10 pz con quadro laboratoristico e clinico suggestivo per ALPS-related (FAS in corso). Il trattamento di questa coorte di pazienti ha previsto l'impiego di immunoglobuline e/o steroidi in prima linea con risposta in 4/5 pz con citopenie immuni, in 1/5 è stato impiegato Micofenolato Mofetile con risposta parziale. In 2/10 pz ALPS-related wait and see. Un pz ha risposto al trattamento di prima linea, mentre in 7/10 pz refrattari è stato utilizzato in seconda linea Micofenolato Mofetile (MMF) con risposta completa in 6/7 pz ad una mediana di follow up di 7 mesi (5-30mesi). In un pz recidivato dopo MMF è stato utilizzato il Sirolimus con risposta completa sulla citopenia e sulla splenomegalia (follow up 5 mesi). In linea con la letteratura Micofenolato e Sirolimus si sono dimostrati efficaci e ben tollerati nel trattamento dei nostri pz con citopenia ALPS-related refrattari/resistenti, risultando una valida opzione terapeutica di seconda linea.

P050

IMPATTO DELLA STRATIFICAZIONE CID/SCID: REPORT DI 156 CASI PRESSO IL CENTRO TRAPIANTI MIDOLLO OSSEO PEDIATRICO OSPEDALE DEI BAMBINI BRESCIA

M. Maffei¹, E. Soncini¹, S. Guarisco¹, G. Carracchia¹, R. Ceresoli¹, L.D. Notarangelo¹, F. Zunica¹, P. Tanghetti¹, F. Bolda², A. Beghin², R. Baffelli², M. Zucchi², M. Comini², S. Villanova², A. Lanfranchi², F. Porta¹

¹*Unità di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di*

Midollo Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili di Brescia; ²Laboratorio Cellule Staminali, Sezione Ematologia e Coagulazione, UO Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Spedali Civili di Brescia, Italy

Dal 1991 al 2016 sono stati eseguiti 156 trapianti di midollo di bambini affetti da SCID. Abbiamo valutato la sopravvivenza post-TMO seguendo la stratificazione SCID/CID ESID: per le CID (45 casi), i casi di sindrome di Omenn (17 viventi/4 deceduti) con una sopravvivenza (OS) del 76.5 %, 7/4 casi di deficit di HLA di classe II (OS 43 %), 21/5 casi di CID (OS 76.2%). I restanti bambini affetti da SCID (111 casi) erano così stratificati: 39/9 T-B+NK- (OS 77%), 3/1 bambini T-B+NK+ (OS 66.7%), 23/7 casi di T-B-NK+ (OS 70%), 15/2 T-B-NK- (OS 87%) e le altre SCID non geneticamente determinate 31/15 (OS 52%). In aggregato la OS nelle SCID è stata del 70%. Nella maggior parte dei casi è stato effettuato condizionamento mieloablativo, nei restanti casi a intensità ridotta o senza condizionamento. Le complicanze più frequenti sono state auxo-endocrinologiche, alterazioni tiroidee (ipo/ipertiroidismo) e lo scarso accrescimento in particolare nei pazienti sottoposti a condizionamento mieloablativo. Dal punto di vista neurologico non ci sono dati statisticamente significativi che provino la presenza di ritardo neuro cognitivo post-TMO. In conclusione la stratificazione dei pazienti appartenenti alla nostra casistica suggerisce come la sopravvivenza dei bambini affetti da CID, pur nella persistenza di immunità residua, di una storia infettivologica spesso importante ed un'età media più alta, sia sovrapponibile a quella dei bambini affetti da SCID, fatto salvo per i bambini affetti da deficit di HLA di Classe II dove il TMO ha un ruolo discusso e mostra risultati deludenti.

P051

RUOLO DEL POLIMORFISMO IVS4+44C>A DEL DMT1 NELL'ANEMIA DEL PAZIENTE CELIACO

G. Bellini, C. Strisciuglio, I. Tartaglione, C. Tortora, F. Corvino, M. Baldascino, R.S. Matarese, B. Nobili, C. Tolone, F. Rossi

Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy

L'anemia nella malattia celiaca è ascrivibile al diminuito trasporto di ferro nell'enterocita della mucosa intestinale, conseguentemente all'atrofia dei villi. Il trasporto avviene attraverso la proteina DMT1. Sono stati identificati differenti trascritti di DMT1, in relazione alla presenza di elementi responsivi al ferro (IRE), che permettono l'aumento di espressione del trasportatore DMT1 durante carenza marziale. Un polimorfismo di DMT1, IVS4+44C>A, è associato a tossicità ai metalli. Gli omozigoti-CC presentano alti livelli di ferro. Questo studio analizza l'associazione tra tale polimorfismo IVS4+44C>A ed anemia in una coorte di 387 bambini Italiani celiaci, cercando di chiarirne il ruolo funzionale. Tutti i pazienti sono stati genotipizzati per IVS4+44C>A. Inoltre, sono stati valutati i livelli di espressione di DMT1 nelle biopsie

di 21 pazienti celiaci e 5 non celiaci. Il genotipo IVS4+44-AA conferisce un rischio quadruplo di presentare anemia, indipendentemente dal grado di atrofia. L'espressione di DMT1 è significativamente aumentata in presenza di atrofia moderata ma non severa, indipendentemente dal polimorfismo, e nelle biopsie di soggetti-CC non celiaci. La variante A è associata preferenzialmente all'espressione del trascritto privo dell'IRE, che inibisce l'aumento di DMT1 in risposta a carenza marziale. La conseguente disregolazione della risposta alle variazioni di ferro nei soggetti-AA, pur non inficiando l'assorbimento del ferro in condizioni fisiologiche, risulta esacerbato dalla massiccia perdita di tessuto in presenza di atrofia severa, così che il deficit di ferro non può essere contrastato dall'aumento del suo trasportatore (Tabella 1). Per la prima volta, dimostriamo che in presenza di celiachia il polimorfismo DMT1 IVS4+44C>A contribuisce al rischio di anemia.

Tabella 1. Clinical features of 387 Italian children with Celiac Disease stratified according to DMT1 IVS+44C>A polymorphism.

DMT1 IVS+44C>A	CC	CA	AA	p-value ^{a,b}
Patients, n (%)	161 (42)	193 (50)	33 (8)	
Males, n (%)	63 (39)	77 (40)	12 (36)	
Females, n (%)	98 (61)	116 (60)	21 (64)	0.93*
Age, years, mean ± SD	62.25 ± 49.17	66.26 ± 61.19	43.09 ± 35.35	0.08*
z-score BMI	-0.05 ± 1.18	-0.05 ± 0.99	0.82 ± 2.63	0.11*
Hb, g/dl, mean ± SD	11.96 ± 1.29	11.81 ± 1.46	10.65 ± 1.53	<10 ⁻⁵ **
Hb < 3*, n (%)	43 (27)	70 (36)	21 (64)	0.0002*
Hb > 3*, n (%)	118 (73)	123 (64)	12 (36)	
MCV, fl, mean ± SD	76.32 ± 7.56	75.99 ± 7.13	72.19 ± 8.26	0.03*
Sideremia, mg/dl, mean ± SD	58.9 ± 33.17	59.01 ± 35.13	42.93 ± 24.93	0.04*
Ferritin, ng/ml, mean ± SD	24.02 ± 21.65	20.96 ± 19.17	16.42 ± 11.39	0.19*
Transferrin, mg/dl, mean ± SD	314.69 ± 67.8	311.82 ± 84.54	344.28 ± 96.36	0.21*
Saturation Index, mean ± SD	0.15 ± 0.10	0.16 ± 0.09	0.10 ± 0.07	0.037*
SI < 0.10, n (%)	65 (40)	60 (31)	21 (64)	0.001*
SI ≥ 0.10, n (%)	96 (60)	133 (69)	12 (36)	
Anti-Ttg, U/ml, mean ± SD	65.33 ± 74.20	83.63 ± 101.44	67.75 ± 84.51	0.26*
AGA IgA, U/ml, mean ± SD	33.51 ± 46.98	41.13 ± 73.79	36.85 ± 74.84	0.73*
AGA IgG, U/ml, mean ± SD	59.01 ± 101.80	70.26 ± 131.89	52.02 ± 97.19	0.77*
EMA, n (%)				
present	158 (98)	188 (97)	32 (97)	0.87*
absent	3 (2)	5 (3)	1 (3)	
Villous Atrophy, n (%)				
3a	29 (18)	41 (21)	3 (10)	0.42*
3b	61 (38)	66 (34)	11 (33)	
3c	71 (44)	86 (45)	19 (57)	

*chi-square test for categorical variables; **t-test for means comparison of continuous variables; p=0.05 has been considered significant.
Data have been normalized for age, sex, and z-score BMI.
Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; SI, saturation index; Anti-Ttg, tissue transglutaminase antibodies; AGA, anti-gliadin antibody; Ig, immunoglobulin; EMA, anti-endomysial antibody.

P052

EVOLUZIONE IMMUNO-REUMATOLOGICA DELLA SINDROME DI EVANS IN ETÀ PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DEL CENTRO DI BOLOGNA

G. Pancaldi, B. Rivalta, E. Facchini, D. Zama, T. Belotti, A. Prete, A. Pession

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Bologna, Bologna, Italy

INTRODUZIONE: La sindrome di Evans (ES) è una rara condizione caratterizzata dallo sviluppo concomitante o sequenziale di due citopenie autoimmuni. Clinicamente questa sindrome è frequentemente caratterizzata da un andamento cronico, a volte refrattario alle terapie convenzionali. Talora può essere la prima manifestazione di un disordine immuno-reumatologico definito.

OBIETTIVI E METODI: L'obiettivo di questo stu-

dio è valutare la storia naturale di 11 pazienti con ES seguiti presso il nostro Centro dal 2004 al 2017. I dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche creando un database Excel.

RISULTATI: In 6 degli 11 casi (55%) la condizione è risultata essere secondaria: in 4 (36%) ad un'immunodeficienza primitiva (2 ALPS, 2 CVID), in 2 (18%) a una forma autoimmune (1 LES, 1 connettivite mista). In 5 di questi (83%) era associata linfo-splenomegalia. All'esordio (età mediana 8 anni) in 9 casi (82%) era presente PTI, in 4 AEA (36%), in 2 NAI (18%). Solo in 4 (36%) l'esordio è stato sincrono. 10 pazienti sono stati sottoposti a IVIG e corticosteroidi (91%), 4 a Micofenolato Mofetile (36%). In 2 pazienti, affetti da una forma secondaria, sono state necessarie altre terapie di seconda linea.

CONCLUSIONI: Nella nostra casistica la ES monitorata nel tempo è risultata essere spesso uno dei primi sintomi di una disregolazione immunitaria più complessa, in particolare quando persistente e associata a linfopenomegalia. Estendere gli accertamenti in senso immunologico e reumatologico risulta quindi fondamentale al fine di riconoscere e gestire al meglio eventuali forme di immunodeficienza primaria o autoimmunità sottostanti.

Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, ⁶UOC Emato-oncologia Pediatrica, Policlinico S.Orsola Malpighi, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna; ⁷UO Pediatria, Ospedale Carlo Poma, Mantova; ⁸Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università La Sapienza, Roma; ⁹UO Pediatria, Ospedale Maria Paternò Arezzo, Ragusa; ¹⁰Clinica Pediatrica dell'Università Milano Bicocca, A.O. San Gerardo, Monza (MB); ¹¹UO Pediatria Varese, ASST Settelaghi, Varese; ¹²UO Pediatria, Ospedale Treviso, ¹³Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Bolzano; ¹⁴UOC Onco-ematologia Pediatrica, Spedali Civili, Brescia; ¹⁵Dipartimento di Onco-ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico, Firenze, Italy

L'IDA (Iron Deficiency Anemia) è l'anemia più frequente in età pediatrica, il cui trattamento consiste nella somministrazione di ferro. Scopo di questo studio osservazionale multicentrico è valutare l'efficacia di diverse formulazioni di ferro orale nei bambini con IDA. Sono stati raccolti i dati di pazienti con IDA, di età 3 mesi-12 anni; criteri di esclusione: tutte le condizioni che interferiscono con l'assorbimento del ferro. La scelta del preparato era libera. I dati clinici ed ematologici sono stati raccolti dalla diagnosi fino ai successivi 6 mesi. Sono stati finora arruolati 112 pazienti (58 maschi), con età media 2.1 anni. A 68 pazienti è stato prescritto il ferro bis-glicinato (0,45 mg/kg), a 19 il ferro elementare gluconato/solfato ferroso (2 mg/kg), a 12 il ferro liposomiale (0,7-1,4 mg/kg), ed a 13 altre formulazioni/dosaggi. La dieta era: normale in 48 pazienti, svezzamento inadeguato in 21, restrizione di carne/pesce in 32, altro in 11. Effetti collaterali gastrointestinali sono stati riportati rispettivamente in: 9/68 (13%) nel gruppo del ferro bis-glicinato, 3/19 (16%) nel gruppo del ferro elementare, 0/12 del gruppo ferro liposomiale. Al momento disponiamo dell'esito finale di 77 pazienti: la persistenza dell'IDA è stata osservata in 8/53 (15%) dei pazienti trattati con ferro bis-glicinato, in 6/11 (55%) dei pazienti trattati con ferro elementare, e in 1/13 (8%) dei pazienti trattati con ferro liposomiale. I dati raccolti mostrano che sia il ferro bis-glicinato che le formulazioni di ferro liposomiale rappresentano una valida alternativa alle preparazioni di ferro elementare in termini di efficacia e sicurezza.

Tabella 1.

[illegible]**P053**

STUDIO OSSERVAZIONALE, PROSPETTICO, MULTICENTRICO SUL MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CON FERRO ORALE NELLA ANEMIA SIDEROPENICA INFANTILE

G. Russo¹, V. Guardabasso², P. Samperi¹, L. Lo Valvo¹,
U. Ramenghi³, R. Colombatti⁴, M. Maruzzi⁵,
E. Facchini⁶, S. Fasoli⁷, F. Giona⁸, D. Caselli⁹,
P. Corti¹⁰, M. Marinoni¹¹, C. Pizzato¹², G. Boscarol¹³,
E. Bertoni¹⁴, F. Tucci¹⁵

¹UOC Emato-oncologia Pediatrica, AOU Policlinico Vittorio Emanuele Catania, Università di Catania; ²AOU Policlinico Vittorio Emanuele Catania; ³Dipartimento di Scienze della Salute Pubblica e Pediatriche, Università di Torino; ⁴Dipartimento di Emato-oncologia Pediatrica, Università di Padova; ⁵U.O. Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Casa

P054

ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE IN PAZIENTE CON SINDROME WARTS, HYPOGAMMAGLOBULINEMIA, INFECTIONS, MYELOKATHEXIS

L. Leoni¹, S. Merli¹, D. Vignali¹, I. Cortina¹,
L. Fanciullo¹, R.P. Serra¹, F. Savina², A. Arlotta²,
F. Introzzi², A. Barone², P. Bertolini²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma;* ²*U.O.C. Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Italy*

D., femmina, 7 anni, caucasica, affetta da Sindrome di WHIM con mutazione di CXCR4. Storia clinica: tetralogia di Fallot corretta chirurgicamente; frequenti

infezioni respiratorie, non complicate. Familiarità significativa per autoimmunità ed atopia. Aprile 2016: grave anemia (Hb 4,6 g/dL); in anamnesi recente flogosi respiratoria. Diagnosi di anemia emolitica autoimmune (test di Coombs diretto IgG positivo, anticorpi anti-eritrocitari positivi). Effettuata terapia con Metilprednisolone 2 mg/Kg/die ed Immunoglobuline 400 mg/Kg/die per 5 giorni, con ottima risposta; proseguita terapia per os con Prednisone 2 mg/kg/die per 4 settimane totali, successivo lento tapering (sospensione a 6 mesi complessivi dall'esordio). Successiva persistente e stabile risposta clinica e laboratoristica. La sindrome di WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis) è un raro disordine immunologico autosomico dominante secondario alla mutazione del recettore chemochinico CXCR4; si caratterizza per leucopenia e neutropenia, infezioni ricorrenti e verruche HPV-correlate; la mutazione comporta un'anomala migrazione delle cellule dell'immunità innata, con ipercellularità midollare da ritenzione dei neutrofili (myelokathexis). L'associazione tra sindrome di WHIM ed autoimmunità ad oggi non è nota; in particolare, in questi pazienti la letteratura non riporta casi di anemia emolitica autoimmune, mentre esiste una segnalazione di DMT1 ed ipotiroidismo non autoimmune. CXCR4 è espresso da cellule dendritiche, linfociti T CD4+ e B; la trasduzione del segnale CXCR4-CXCL12-mediata è importante nella modulazione della risposta immune. Esiste dunque la possibilità che mutazioni di CXCR4 possano rappresentare un primo passo verso lo sviluppo di patologie autoimmuni.

P055

SINDROME WARTS, HYPOGAMMAGLOBULINEMIA, INFECTIONS, MYELOKATHEXIS: QUANDO SOSPETTARLA? CARATTERISTICHE CLINICO-IMMUNOLOGICHE ED APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DI UNA COORTE DI 19 PAZIENTI

L. Dotta¹, L.D. Notarangelo², D. Moratto³, R. Kumar³, A. Plebani¹, V. Lougaris¹, A. Soresina¹, C.I. Smith⁴, A.C. Norlin⁵, A.C. Gómez Raccio⁶, P. Bertolini⁷, G. Amendola⁸, M. Ouederni⁹, M. Fiorilli¹⁰, F. Porta², R. Badolato¹

¹Clinica Pediatrica Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italy; ²Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy; ³Istituto di Medicina Molecolare "Angelo Nocivelli", Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy; ⁴Clinical Research Center, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Huddinge, Sweden; ⁵Division of Therapeutic Immunology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet & Department of Clinical Immunology and Transfusion Medicine, Karolinska University Laboratory, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ⁶Immunology Unit, Children's Hospital Ricardo Gutierrez, Buenos Aires, Argentina;

⁷Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, Parma, Italy; ⁸Unità Operativa di Pediatria, Ospedale di Nocera Inferiore, Salerno, Italy; ⁹AHU Service de Pédiatrie: Immuno-Hématologie et transplantation de cellules souches, CNGMO, Tunis; ¹⁰Dipartimento di Clinica Medica, Università La Sapienza di Roma, Roma, Italy

INTRODUZIONE: La sindrome WHIM (verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni, mielocatessi) è un'immunodeficienza primitiva causata da mutazioni di CXCR4. L'assenza di tutte le manifestazioni fenotipiche ritarda la diagnosi. Panleucopenia, rischio di cancro e pneumopatia aggravano morbidità e mortalità. Gli approcci terapeutici includono immunoglobuline, G-CSF e antibiotici.

METODI: Abbiamo caratterizzato il fenotipo clinico, l'approccio diagnostico e terapeutico di 19 pazienti.

RISULTATI: Dalla casistica emerge un ritardo di tredici anni tra età d'esordio e diagnosi molecolare. I pazienti spesso esordiscono in prima infanzia con un'infezione batterica, il 60% ha una storia di polmoniti ricorrenti, complicatasi con bronchiectasie nel 25% dei pazienti. Le verruche cutanee si manifestano nel 63% dei soggetti affetti (età media 11,5 anni) e si caratterizzano per scarsa risposta a trattamenti convenzionali. Quattro pazienti (21%) presentano cardiopatia congenita (in particolare, Tetralogia di Fallot). Cinque pazienti (26%) sviluppano tumori. Tutti presentano neutropenia, sedici di questi linfopenia, ed undici hanno ipogammaglobulinemia. L'utilizzo di G-CSF corregge la neutropenia periferica ma non sembra efficace nel controllare le infezioni. Abbiamo osservato una riduzione del numero di infezioni respiratorie in sei pazienti in trattamento con immunoglobuline. L'antibiotico-profilassi è stata utilizzata con beneficio in due pazienti su nove.

CONCLUSIONI: La sindrome WHIM deve essere sospettata in pazienti con neutropenia, anche in assenza di mielocatessi, ipogammaglobulinemia e/o verruche. L'utilizzo di G-CSF e/o antibiotico-profilassi è controverso, mentre la terapia sostitutiva con immunoglobuline sembra ridurre la frequenza delle infezioni polmonari, limitando il rischio di pneumopatia cronica. L'uso di antagonisti di CXCR4 è auspicabile per correggere la panleucopenia e controllare l'infezione da Papilloma Virus.

P056

VARIABILITÀ FENOTIPICA NELLA PORFIRIA ERITROPOIETICA CONGENITA: UN CASO ASSOCIATO A MUTAZIONE DI GATA-1

F. Compagno, T. Mina, A. Tolva, S. Boghen, S. Semeria Mantelli, E. Bergami, G. Giorgiani, F. Bonetti, P. Comoli, M. Zecca

Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

La porfiria eritropoietica congenita è una patologia rara caratterizzata dal deficit dell'enzima uroporfirino-genio sintetasi III (UROS) con ereditarietà autosomica

recessiva, comunemente determinata da mutazione in omozigosi nel gene UROS. Rari casi sono descritti a trasmissione X-linked con mutazioni del gene GATA-1, caratterizzati da manifestazioni cutanee meno espresse. Descriviamo il caso di un ragazzo di 17 anni, seguito dalla nascita per anemia, piastrinopenia e tetralogia di Fallot corretta chirurgicamente, associati a mutazione di GATA-1, inviato al nostro Centro per sospetta mielo-displasia con indicazione al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Il paziente si presentava con un quadro ematologico stabile non trasfusione dipendente (Hb 6 gr/dl, Plt 30.000/mmc), cute itterica, facies talassemica, ritardo di crescita e splenomegalia. La presenza di porpora, associata al colore marsala delle urine, ci hanno suggerito la ricerca delle porfirine urinarie, con riscontro di elevatissimi valori di uroporfirina I e coproporfirina I diagnostici di porfiria eritropoietica congenita, patologia con indicazione al TCSE allogenico. In preparazione al trapianto, il paziente è stato sottoposto a splenectomia, al fine di aumentare la probabilità di attecchimento e ridurre il fabbisogno trasfusionale. Dopo l'intervento, il paziente ha mostrato un progressivo incremento dei valori di emoglobina e piastrine (Hb 10.2 gr/dl, Plt 171.000/mmc). Questo ha condotto alla rivalutazione dell'indicazione al TCSE, con la decisione di sospendere il programma di trapianto e sottoporre il ragazzo a follow-up. Patologie rare con variabilità fenotipica pongono il paziente a rischio di ritardo diagnostico. La rivalutazione di quadri complessi è molto importante per stabilire un corretto percorso terapeutico.

P057

RICADUTE CLINICO-EMATOLOGICHE DELLE CARENZE NUTRIZIONALI E DI MICRONUTRIENTI NELLA DREPANOCITOSI

F. Corazza, F. Menzato, F. Piras, A. Battistin, G. Verlati, M. Montanaro, S. Zaccaria, C. Marin, G. Basso, R. Colombatti, L. Sainati

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova; Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera, Università di Padova, Italy

INTRODUZIONE: Numerosi studi riportano che i bambini con Drepanocitosi (SCD) presentano deficit nutrizionali. È incerto se la presenza di carenze modifichi parametri ematologici e outcome clinici. L'obiettivo dell'indagine è stato osservare se deficit nutrizionali potessero influenzare emoglobina (Hb), reticolociti, incidenza di crisi dolorose vaso-occlusive (VOC) o di accessi ospedalieri legati alla malattia.

METODI: 33 pazienti con SCD seguiti dalla Clinica Oncoematologica Pediatrica di Padova hanno eseguito misurazione dei parametri antropometrici, valutazione dietetica, esami ematochimici (Emocromo, PTH, Vitamine A, D, E, Ferritina, Sideremia, Zinco, Rame, Calcio, Fosfato, Acido Metilmalonico, Omocisteina,

Emogasanalisi) e registrazione del numero di VOC e accessi ospedalieri dell'anno precedente.

RISULTATI: 32/33 bambini presentavano deficit di almeno un micronutriente. I bambini che presentavano carenze laboratoristiche di almeno 4 micronutrienti (7/33) presentavano livelli Hb lievemente inferiori (mediana 8.6 mg/dL) rispetto ai pazienti (8/33) con 3 (mediana 8,8) o 0-2 carenze di micronutrienti (Hb mediana 9.3). I bambini (8/37) che presentavano un introito calorico inferiore al 60% del fabbisogno stimato presentavano valori di Hb (mediana 8.6 mg/dL) lievemente inferiori rispetto a pazienti con apporto calorico del 60-70% (Hb mediana 9,3), 71-85% (Hb mediana 9,3) e >85% (Hb mediana 9,4). Il valore dei reticolociti non è risultato correlabile alle variabili sopra descritte. La correlazione tra deficit nutrizionali, VOC e accessi in ospedale verrà presentata in dettaglio.

CONCLUSIONI: Deficit nutrizionali potrebbero influenzare l'espressione clinica della SCD. Formazione specifica di genitori/pazienti riguardo la dieta e supplementazioni mirate potrebbero avere un grande impatto sulla qualità di vita dei pazienti e sul costo sanitario della malattia.

P058

RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO GAUPED: PREVALENZA DELLA MALATTIA DI GAUCHER IN PAZIENTI PEDIATRICI SELEZIONATI ATTRAVERSO UN APPROPRIATO ALGORITMO DIAGNOSTICO

W. Morello¹, M. Filocamo², M. Stroppiano², M. Di Rocco³, N. Tovaglieri⁴, G. Russo⁵, F. Furlan⁶, A. Pession¹

¹Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola di Bologna;

²Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche, Istituto Gaslini di Genova;

³UOSD Malattie Rare, Istituto Gaslini di Genova;

⁴Pediatria, Ospedale Niguarda di Milano, ⁵Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Azienda Policlinico-Vittorio Emanuele Università di Catania; ⁶Pediatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

La malattia di Gaucher (GD) è una patologia da accumulo lisosomiale, secondaria al deficit di beta-glucocerebrosidasi (GBA), caratterizzata da spleno-epatomegalia, citopenia, ritardo di crescita, coinvolgimento osseo, aumentato rischio di neoplasie. L'assenza di sintomi specifici può determinare un grave ritardo diagnostico. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) ne ha drammaticamente modificato la prognosi, ma alcune complicanze sono irreversibili se ERT viene ritardata per anni. Un efficace metodo di screening è il dosaggio di GBA su Dried Blood Spot (DBS). Il gold standard rimane il dosaggio enzimatico su omogenato cellulare. Di Rocco *et al.* (Pediatric Blood and Cancer, 2014) ha proposto un algoritmo pediatrico per la diagnosi precoce di GD.

OBIETTIVI: Valutare la prevalenza di GD tra i bambini inviati ai centri AIEOP e selezionati secondo l'algoritmo sopracitato.

METODI: Abbiamo disegnato uno studio multicentrico (GAUPED) che coinvolge i centri AIEOP. Pazienti pediatrici con spleno-epatomegalia e citopenia, senza causa nota, vengono testati con DBS. I pazienti con attività enzimatica ridotta vengono testati con il gold standard.

RISULTATI: Riportiamo i risultati preliminari dei primi 12 mesi di arruolamento. Sono stati raccolti 29 DBS in 11 centri. In 12/29 (41%) pazienti è stato riscontrato un valore patologico. Il test gold standard ha confermato la diagnosi in 4/12 (33%). La prevalenza è del 14% (95% CI, 4,5-32,5%). Le caratteristiche dei pazienti diagnosticati sono riassunte in Tabella 1.

CONCLUSIONI: I risultati preliminari dello studio GAUPED supportano lo screening di GD in una popolazione selezionata di bambini con splenomegalia e piastrinopenia. Un appropriato algoritmo diagnostico consente una diagnosi precoce.

Tabella 1.

	CT_01	MN_01	GE_01	MP_01
SEX	F	F	M	M
AGE at DX (yrs)	2	12	13	2
SYMPTOMS to DX (mons)	6	50	120	12
ENROLMENT to DX (mons)	6	6	6	3
SPLENOMEGALY	+	+	+	+
HEPATOMEGALY	+	+	+	+
THROMBOCYTOPENIA	+	+	+	+/-
ANEMIA	+	-	+	+
GROWTH RETARDATION	+	-	-	+
BONE INVOLVEMENT	-	-	-	-
OCULAR INVOLVEMENT	-	-	-	-
INCREASED FERRITIN	+	+	-	+
GENETICS	L444P/L444P	N3705/IVS2+1	N3705/G202R	N3705/N3705

P059

METOTREXATE ED EPISODI STROKE-LIKE: TRE CASI DI NEUROTOSSICITÀ SUBACUTA A CONFRONTO

G. Giulietti, G. Pancaldi, R. Rondelli, F. Melchionda, A. Prete, A. Pession

U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Bologna, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

INTRODUZIONE: Il Metotrexate (MTX) è un inibitore della Diidrofoloreduttasi e supera la barriera ematoencefalica solo se si somministra per via intratecale (IT) o ad alte dosi per via endovenosa (HDev). La neurotossicità da MTX può essere subacuta (3-15% dei casi) manifestandosi tipicamente dopo 5-14 giorni dalla somministrazione con episodi stroke-like che presentano completa risoluzione entro 72 ore.

MATERIALI E METODI: A 49 pazienti affetti da LAL arruolati nel protocollo AIEOP LAL 2009 presso il nostro Centro sono stati somministrati MTX-HDev ed IT. La neurotossicità si è presentata in 3/49 pazienti

(6,1%). La diagnosi è stata di esclusione dopo valutazione di assetto coagulativo, esame emocromocitometrico, funzionalità epato-renale, TC in urgenza, ecocardiogramma, EcoTSA, EEG ed esecuzione di angioRMN encefalo 2-4 giorni dopo l'evento acuto.

RISULTATI: I 3 pazienti erano affetti da LAL-pB, SNC neg, GPR. L'esordio è avvenuto in 2 casi dopo 7 giorni dalla II dose di MTX-IT della fase di reinduzione protocollo II e nel terzo caso dopo 12 giorni dal III blocco della fase M di consolidamento. In 2 pazienti si è verificata paresi di un arto superiore, in uno associata ad afasia e nell'altro a paralisi centrale del VII nervo cranico, nel terzo paziente paresi prima di un emisoma e poi del controlaterale. La RMN encefalo ha mostrato alterazioni solo in un caso (mielinopatia). In tutti si è osservata la restituzione ad integrum entro 72 ore.

CONCLUSIONI: Il MTX, soprattutto se somministrato per via IT, è da considerare come causa iatrogena di episodi stroke-like, dopo aver escluso cause trombotiche ed emorragiche.

P060

LEUCOENCEFALITE MASSIVA DA SINDROME DA RILASCIO DI CITOCINE DOPO SINGOLA CHEMIOTERAPIA INTRATECALE IN BAMBINO CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA IN RECIDIVA PRECOCE ISOLATA MENINGEA

M. Palma, M. Colonna, A. Varone, D. Cicala, G. Giagnuolo, F. Petruzzello, N. Marra, G. Maisto, G. Menna, R. Parasole

Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica e di Neuroscienze, Unità di Neuroradiologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli, Italy

Il sistema nervoso centrale (SNC) è sede frequente di recidiva nella leucemia acuta linfoblastica (LAL) pediatrica. Descriviamo un caso di leucoencefalopatia acuta massiva dopo singola somministrazione intratecale di Methotrexate, Citarabina ed Idrocortisone (TIT), in un bambino di 5 anni con LAL in recidiva precoce SNC (26 mesi dalla diagnosi). Alla ristadiazione di fine terapia veniva diagnosticata recidiva precoce isolata SNC per presenza di 8500 blasti/ L liquorali. Si decideva di effettuare TIT associata a desametasone orale e levetiracetam come profilassi per le convulsioni. Poche ore dopo la lombare le condizioni cliniche rapidamente peggioravano per comparsa di cefalea, allucinazioni, seguite da paralisi ascendente fino al coma. La risonanza magnetica cerebrale mostrava una diffusa leucoencefalopatia di grado IV, con iperintensità in T2-FLAIR della sostanza bianca corticale e sottocorticale, del tronco, chiasma e cervelletto (Figura 1). La puntura lombare diagnostica effettuata tre giorni dopo la TIT mostrava una significativa riduzione del numero di blasti (20 cellule/ L); un controllo dopo altri tre giorni evidenziava remissione liquorale. Dopo 7 giorni dalla TIT il bambino riprendeva coscienza e lentamente recuperava le funzioni vitali, la motricità e le funzioni intellettive. Sebbene la neurotossi-

cità da farmaci intratecali sia descritta in letteratura, la rapidità di insorgenza dei sintomi e la gravità del quadro neurologico rapidamente ingravescente, associate alla remissione liquorale, dopo una singola dose di TIT ci orienta verso una diagnosi di sindrome da rilascio di citochine provocata dalla massiva lisi tumorale liquorale, con conseguente leucoencefalopatia infiammatoria. Il dosaggio liquorale dell'interleuchina 6, attualmente in corso, potrà chiarire la patogenesi dell'evento.

Figura 1.

P061

PROFILASSI ANTIFUNGINA NEI PAZIENTI EMATOLOGICI PEDIATRICI AD ALTO RISCHIO: UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

K. Perruccio, I. Capolsini, E. Mastrodicasa, F. Arcioni, C. Cerri, G. Gurdo, M. Caniglia

SC di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia, Italy

INTRODUZIONE: La scelta della miglior profilassi antifungina nei pazienti ematologici pediatrici ad alto rischio¹ è ad oggi una domanda aperta. Un recente studio retrospettivo dell'AIEOP ha dimostrato che l'unica variabile statisticamente significativa è la somministrazione di una profilassi (Caselli *et al.*, in pubblicazione).

PAZIENTI E METODI: Dal 2012, abbiamo effettuato 37 trapianti di cellule staminali allogeniche (età mediana: 10 anni). I pazienti hanno ricevuto profilassi antifungina con amfotericina B liposomiale (n=23), micafungina (n=13), o fluconazolo (n=1). Sette pazienti hanno sviluppato GvHD acuta (19%) e 5 GvHD cronica (13.5%). Alla dimissione, i pazienti hanno continuato la profilassi con posaconazolo (n=17), voriconazolo (n=4) o micafungina (n=12). Abbiamo somministrato profilassi antifungina anche a 13/15 pazienti affetti da leucemia acuta ad alto rischio. Quattro pazienti con LAM hanno ricevuto posaconazolo, 4 di 6 pazienti con LAL-HR micafungina, 1 paziente amfotericina B liposomiale ed 1 paziente

posaconazolo; 5 pazienti con LAL in recidiva hanno ricevuto micafungina (n=3), amfotericina B liposomiale (n=1), o posaconazolo (n=1).

RESULTATI: Nei pazienti sottoposti a trapianto, non si sono osservate differenze statisticamente significative in termini di incidenza di IFI certa o probabile (PP-IFI) nei diversi gruppi di trattamento (follow-up mediano: 28 mesi). Nel gruppo di pazienti con leucemia acuta ad alto rischio abbiamo osservato 2 casi di PP-IFI nei 2 soli pazienti che non avevano ricevuto profilassi.

CONCLUSIONI: La profilassi antifungina è fortemente raccomandata nei pazienti ematologici pediatrici che sono ad alto rischio di sviluppare una PP-IFI. Nella nostra esperienza, micafungina è risultato il farmaco più tollerato.

BIBLIOGRAFIA

1. Pagano L *et al.* Blood Rev. 2016 Sep 17.

P062

SIBLINGS, FRATELLI DEI BAMBINI ONCOLOGICI E I LORO VISSUTI: CASO CLINICO

B. Palmentieri, A. Gelsomino, R. Capasso, F. Camera, A. Pinto

Azienda di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon, Dipartimento di Onco-ematologia Pediatrica, Napoli, Italy

INTRODUZIONE: Quando la diagnosi di tumore irrompe in famiglia colpendo un bambino il resto diventa secondario, anche i fratelli. I siblings vivono dei genitori occupati in altro. Se alla diagnosi prevalgono shock e paura, con il tempo subentra tristezza, senso di colpa ed ancora gelosia divenuta rabbia. Tali vissuti, se inespressi, si trasferiscono sul corpo in sintomi disfunzionali.

METODOLOGIA E RISULTATI: Richiedono aiuto in ambulatorio i genitori di E., di 16 mesi con diagnosi di LLA a gennaio, per la sorella A. di 6, con ansia, tic di grado severo agli occhi e alla testa manifestati da settembre dello stesso anno. Mese in cui E. completa i ricoveri, comincia il mantenimento e la primogenita, trasferita dai nonni alla diagnosi del fratello, rientra a casa. Da inquadramento psicodiagnostico emerge il profilo di una bambina, cognitivamente di elevata intelligenza; a livello relazionale, aderente alle richieste dell'ambiente scolastico/sportivo, oppositiva a quelle familiari. Si effettua ciclo di 8 incontri/psicoterapia rivolti anche ai genitori. Si verifica, a ciclo completato, attenuazione e poi regressione del sintomo. Si effettua nuovo ciclo per esplorare vissuti dei genitori elicitati dai colloqui.

CONCLUSIONI: Eccessivamente responsabilizzata, A. ha potuto esprimere l'angoscia che in famiglia attualmente non trova posto. Quando la malattia volge alla risoluzione, non se ne parla per riprendere la normalità; ciò è difficile se non la si elabora. Per i figli, malati e non, l'elaborazione è complessa ancor più se non vengono sostenuti i genitori. Sempre più la presa in carico dell'intera famiglia del paziente diviene fondamentale nella psico-oncologia/pediatrica.

P063

RISULTATI A LUNGO TERMINE DELL'IMPIEGO DELLA TOMOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL LINFOMA DI HODGKIN CON INTERESSAMENTO MEDIASTINICO

E. Coassin¹, G. Sartor², G. Zanella¹, C. Elia¹
P. Chiovati², G. Franchin³, R. Burnelli⁴, M. Mascarin¹

¹Radioterapia Pediatrica, Oncologia Radioterapica, IRCCS Centro Riferimento Oncologico CRO Aviano, Aviano (PN); ²Fisica Sanitaria, IRCCS Centro Riferimento Oncologico CRO Aviano, Aviano (PN); ³Oncologia Radioterapica, IRCCS Centro Riferimento Oncologico CRO Aviano, Aviano (PN); ⁴National Trial Coordinator Protocollo AIEOP-LH-2004, Oncologia Pediatrica, Ferrara, Italy

OBIETTIVI: Valutare l'outcome e la tossicità a lungo termine di pazienti pediatrici affetti da linfoma di Hodgkin mediastinico (LHm) trattati con Tomoterapia e la potenziale riduzione di dose ai tessuti normali rispetto al trattamento standard con 2D/3DCRT.

METODI: Tra il 2005 e il 2016 nel nostro Istituto sono stati trattati con radioterapia al termine della chemioterapia di prima linea 27 pazienti (età mediana 15 anni, range 10.4-17.6; 14M/13F) affetti da LHm e arruolati nel protocollo AIEOP-LH-2004. E' stata prescritta radioterapia involved-field alla dose di 14.4Gy/8fr o 25.2Gy/14fr rispettivamente nei pazienti in remissione completa o parziale, con boost di 9Gy/5fr sul residuo mediastinico se volume >50 cc. I pazienti trattati in Tomoterapia sono stati ripianificati per 2D/3DCRT per un confronto dosimetrico.

RISULTATI: Esclusi 1 paziente trattato con 3DCRT più boost con Tomoterapia e 1 paziente trattato con IMRT, sono stati studiati 15 pazienti trattati con Tomoterapia e 10 con 2D/3DCRT. Tutti i pazienti trattati con Tomoterapia sono in remissione completa dopo un follow-up mediano di 4.8 anni (1.1-8.1). Tra i pazienti trattati con 2D/3DCRT, 8 (80%) sono in remissione completa e 2 (20%) sono deceduti per malattia dopo un follow-up mediano di 7 anni (3.7-11.9). Nessun paziente trattato con Tomoterapia ha sviluppato tossicità cronica o secondi tumori. La Tomoterapia ha dimostrato maggiori conformazione e omogeneità di dose e ha consentito di ridurre del 16% la dose massima sulle mammelle.

CONCLUSIONI: La Tomoterapia appare efficace e sicura nel trattamento del LHm in età pediatrica. Questi dati preliminari ne supportano il futuro impiego.

P064

NUOVI MECCANISMI MOLECOLARI E MARCATORI DIAGNOSTICI NEL LINFOMA FOLLICOLARE PEDIATRICO

F. Lovisa¹, A. Coppe², E. Pomari¹, S. Primerano¹, E. Carraro¹, E. Lazzari³, A. Smith³, S. Buffardi⁴, F. Porta⁵, P. Farruggia⁶, R. De Santis⁷, G. Basso¹, S. Bortoluzzi², E.S.G. D'Amore³, M. Pillon¹, L. Mussolin¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Istituto di

Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova;
²Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Padova; ³Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo, Vicenza; ⁴Ospedale Santobono-Pausilipon, Napoli; ⁵Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia; ⁶A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ⁷IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, (FG), Italy

INTRODUZIONE: Il linfoma follicolare pediatrico (pFL) è stato recentemente riconosciuto come entità diagnostica distinta dalla forma adulta e rappresenta <5% dei linfomi non-Hodgkin del bambino. Poiché il pFL non presenta la traslocazione t(14;18) caratteristica dell'età adulta, questo linfoma manca di un marcatore molecolare di supporto nella fase di diagnostica ematopatologica, in particolare per la diagnosi differenziale con l'iperplasia benigna. Inoltre, alterazioni genetiche diverse dalla t(14;18) potrebbero essere importanti per comprendere la patogenesi del pFL.

MATERIALI E METODI: Sono stati analizzati 11 casi di pFL, caratterizzati morfologicamente per l'espressione di CD20, CD19, Bcl6 e Bcl2 e con malattia localizzata. Il DNA genomico è stato estratto dal tessuto tumorale e da un campione di sangue periferico/midollare, come controparte normale. Il sequenziamento dell'intero esoma è stato effettuato su piattaforma Illumina, utilizzando per l'arricchimento il kit Sure Select All Exome V5 (Agilent Technologies). Le varianti di sequenza sono state analizzate con il programma MuTect.

RISULTATI: Sono state identificate 29 varianti di sequenza con impatto "HIGH" e 372 varianti "MODERATE". I geni MUC16 e PRB4 sono risultati mutati in 3 pazienti, mentre i geni ARHGEF1, MAP2K1 e TNFRSF14 in 2 pazienti. Analisi di classificazione delle vie di segnale suggeriscono l'importanza delle vie di RAS, VEGF, Toll receptor e caderine. Le mutazioni di TNFRSF14 sono state validate in una coorte più ampia.

CONCLUSIONI: I risultati ottenuti pongono le basi per lo sviluppo di un possibile pannello diagnostico, basato sull'alterazione di geni e pathway ricorrenti nel pFL, a supporto delle indagini ematopatologiche.

P065

IMPLICAZIONI PSICOAFFETTIVE NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE. UNO STUDIO QUANTITATIVO-QUALITATIVO

F. Sinatora¹, A. Traverso¹, N. Di Florio¹, A. Porreca¹, S. Zanato¹, A. Marzollo², M. Tremolada³, M. Pillon², E. Calore², M. Tumino², C. Mainardi², C. Cattelan¹, G. Basso², C. Messina²

¹Servizio di Psichiatria Infantile e Psicologia Clinica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; ²Clinica Oncoematologica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; ³Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, Università degli Studi di Padova, Italy

OBIETTIVO: In letteratura, pochi studi hanno valu-

tato gli aspetti quantitativi e qualitativi della salute mentale in pazienti sottoposti a HSCT in età pediatrica (Bingen *et al.*, 2012). Lo scopo dello studio è quello di analizzare la percezione dell'esperienza di malattia in pazienti, survivor e familiari correlando dati qualitativi e quantitativi.

METODI: Sono stati raccolti brevi testi riguardo l'esperienza di malattia da differenti gruppi di partecipanti (Gr. A: pazienti, genitori e fratelli pre trapianto e dopo 1 anno; Gr. B survivors pediatrici, genitori e fratelli; Gr. B over survivors adulti). Per le analisi qualitative è stato utilizzato il software T-LAB (Lancia, 2012). I risultati sono stati correlati con gli indici dei questionari Child Behavior Checklist 6-18 (Achenbach and Rescorla, 2001) e 36-Item Short Form Health Survey (Ware *et al.*, 2000).

RISULTATI: Nel Gr. A punteggi clinici ai test correlano con aree semantiche: ALTRI_BAM_MALATI, ALTRI_GENITORI, DISPERAZIONE, HSCT (pre-trapianto), con ANSIA_ANGOSCIA, DIO, FORTUNA, MOLTO_TANTO e MORTE (post-trapianto). Per il Gr. B emergono correlazioni con lemmi quali FRATELLO_SOURELLA, FIGLIO_A, FIGLIO_SAN, MAMMA, BATTAGLIA; mentre per il Gr. B over con lemmi come CORPO, CHEMIO_RADIO, OPERAZIONE_MD, MOLTO_TROPPO. Nei Gr. A e B le differenze semantiche suggeriscono un ruolo della segregazione familiare sullo stato di salute mentale della famiglia, così come dell'accettazione della malattia e della propria esperienza. Nel Gr. B over emergono differenze rispetto al genere e al tipo di HSCT.

CONCLUSIONI: Nel percorso di cura appare indicata una particolare attenzione al ruolo della malattia sul vincolo familiare in tutti i componenti.

P066

LINFOMA DI HODGKIN AD ESORDIO ATIPICO: LA COMPRESSIONE MIDOLLARE DA MASSA EPIDURALE

G. Rinaudo¹, D. Russo², S. D'Arpa¹, C. Mosa², R. Salvaggio¹, S. Tropicia², P. Farruggia², P. D'Angelo²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-Infantile, Università degli Studi di Palermo;* ²*U.O.C. di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy*

INTRODUZIONE: Il Linfoma di Hodgkin (LH) raramente coinvolge il sistema nervoso centrale (SNC). Descriviamo due casi di LH con presentazione paravertebrale e compressione midollare.

CASO 1: Femmina, 16 anni, febbre e dolori agli arti inferiori; prescritta dal curante terapia antibiotica e cortisonica, con regressione dei sintomi. Dopo 4 mesi parestesie e paraparesi: la RM rachide evidenziava massa epidurale con compressione midollare (CS-D2). L'asportazione parziale della massa, tramite laminectomia posteriore, consentiva diagnosi di LH sclerosi nodulare. PET/TC definivano una malattia parieto-costale, mediastinica, polmonare e linfonodale multifocale: trattamento secondo protocollo AIEOP

LH 2004, stadio IV/GT 3 (6 COPP/ABV+RT 19.8Gy). La rivalutazione TC/PET, mostrava remissione completa (RC) dopo 2 COPP/ABV e recupero completo delle capacità motorie dopo 4 COPP/ABV. La paziente sta bene in prima RC a 6 anni dallo stop terapia.

CASO 2: Maschio, 8 anni, febbre, linfadenopatia laterocervicale, parestesie all'arto inferiore sx e tumefazione paravertebrale omolaterale; RM/TC torace-addome evidenziavano massa dorsale sinistra con compressione midollare (D9-D11) e metastasi polmonari bilaterali (Figura 1). Dopo agobiopsia della massa, nel timore di progressione epidurale di sospetto neuroblastoma, è stato somministrato Carboplatino/Etoposide, con notevole riduzione della massa e dei noduli polmonari, ma la biopsia risultava non diagnostica. Dopo altri 2 campionamenti biotici non diagnostici, il decorso successivo, estensione della linfadenopatia e febbre continuo-remittente, ha condotto ad un'escissione linfonodale e diagnosi di LH cellularità mista. In atto in terapia secondo protocollo EuroNet-PHL-C2.

CONCLUSIONI: Anche se rarissimo, un LH va considerato in diagnostica differenziale anche in presenza di tumore a clessidra e secondarismi polmonari.

Figura 1 A-D. La RM colonna rileva in sagittale (A) ed assiale (B) la presenza della massa paravertebrale che entra dentro lo speco e comprime il midollo. In assiale presenza di nodulo polmonare destro (C) che si rileva anche nella TC torace (D).

P067

UNA NUOVA MUTAZIONE DEL GENE DELLA ADV - DNA POLIMERASI, ASSOCIATA A RESISTENZA AL TRATTAMENTO CON BRINCIDOFIVIR, IN UNA PAZIENTE POST-TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

G. Prunotto^{1,4}, M.P. Falcone^{2,4}, G. Lucchini⁴, S. Ladogana³, P. Veys⁴

¹*Ematologia Pediatrica/Centro Trapianti Midollo Osseo, Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB), Italy;* ²*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Foggia, Foggia, Italy;* ³*U.O.C. Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy;* ⁴*Bone Marrow Transplant (BMT) Unit, Great Ormond Street Hospital for children, NHS Foundation Trust, London, UK*

L'infezione da adenovirus (ADV) rappresenta una delle maggiori cause di morbidità e mortalità dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche, con tasso di mortalità dell'80% nei pazienti con infezione disseminata. Il Cidofovir è il farmaco ad oggi più utilizzato per il controllo dell'adenoviremia, pur presentando elevata nefrotossicità e limitata efficacia in assenza di immunoricostruzione. Il Brincidofovir, un derivato lipidico del Cidofovir, è descritto avere minore nefrotossicità e pari efficacia. Descriviamo il caso di una paziente di 5 anni, sottoposta a trapianto di midollo osseo da donatore non familiare non HLA identico (8/10), condizionamento con TBI/Ciclofosfamide/ Alemtuzumab, per recidiva di Leucemia Linfoblastica Acuta. Successivamente al trapianto, la paziente sviluppava cistite e nefrite da BK virus confermata all'istologia, con conseguente insufficienza renale cronica, e multipli episodi di riattivazione ADV, inizialmente responsivi a terapia con Brincidofovir. Dal sesto mese post-trapianto l'adenoviremia è progressivamente incrementata (>20 milioni copie/ml) con comparsa di malattia sistemica ADV-correlata. Multiple linee terapeutiche (Brincidofovir, Ribavirina, linfociti-T-citotossici ADV-specifici) sono risultate inefficaci. La precoce sospensione della terapia immunosoppressiva e la somministrazione di IL-7 non hanno contribuito a sufficiente ricostituzione immunologica. Le condizioni della paziente sono progressivamente deteriorate fino al decesso per multi-organ failure a 9 mesi dal trapianto in remissione completa (Figura 1). Sebbene in letteratura sia descritta una scarsa resistenza dell'adenovirus al Brincidofovir, nel nostro caso il sequenziamento del DNA virale ha identificato una sostituzione aminoacidica nel gene per la DNA polimerasi (A501A/E), non precedentemente nota, presente nel 50% del DNA virale, che potrebbe spiegare l'acquisizione di resistenza durante il trattamento.

Figura 1.

P068

L'INIBIZIONE DI GLUTAMINA SINTETASI NELLE CELLULE MESENCHIMALI STROMALI AUMENTA LA SENSIBILITÀ ALLA ASPARAGINASI DEI BLASTI ALL: UN POSSIBILE NUOVO BERSAGLIO TERAPEUTICO

G. Taurino¹, M. Chiu¹, E. Dander², D. Bardelli², P. Mirandola³, C. Carubbi³, C. Rizzari⁴, G. D'Amico², O. Bussolati¹

¹Laboratori di Patologia Generale e di ³Anatomia Umana, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma; ²Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Centro Maria Letizia Verga, Monza (MB); ³Unità di Oncoematologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Ospedale Nuovo S. Gerardo, Monza (MB), Italy

La L-Asparaginasi (ASP) causa deplezione di glutamina e asparagina, una condizione letale per i blasti di leucemia linfoblastica acuta (ALL) a bassa espressione di Asparagina Sintetasi (ASNS). Le cellule mesenchimali stromali (MSC) proteggono i blasti ALL dallo stress indotto da ASP tramite secrezione di asparagina (Iwamoto *et al.* J Clin Invest 2007, 117:1049-1057) ma i meccanismi coinvolti restano da chiarire. A questo fine, abbiamo studiato la risposta delle MSC, isolate e purificate come descritto (Andre *et al.* Blood Cancer J 2012, 2:e94), al trattamento con ASP da Erwinia chrysanthemi (1U/ml). Dopo un iniziale arresto proliferativo, contrassegnato da fosforilazione del sensore di stress nutrizionale eIF2, temporanea induzione del fattore pro-apoptotico CHOP, diminuzione dell'attività di mTORC1, innesco dell'autofagia, le MSC riprendono a crescere, mostrando un'aumentata espressione di ASNS e di Glutamina Sintetasi (GS). In co-culture di MSC con cellule ALL (linea RS4;11) il trattamento con ASP evidenzia un effetto protettivo delle MSC sulle cellule leucemiche. Sia l'adattamento delle MSC che il loro effetto protettivo sulle cellule ALL trattate con ASP sono compromessi dal pre-trattamento delle MSC con l'inibitore irreversibile di GS L-metionina-sulfoximina. Questi risultati suggeriscono che l'adattamento delle MSC al trattamento con ASP sia basato sull'aumento della disponibilità di glutamina, substrato obbligato di ASNS, dovuto all'attività di GS. L'adattamento GS-dipendente delle MSC rende così possibile il sostegno metabolico alle cellule ALL e giustifica la protezione dagli effetti di ASP. Pertanto l'inibizione di GS potrebbe costituire un importante target terapeutico.

P069

APPROCCIO CHIRURGICO CONSERVATIVO DI INFEZIONE DEI TESSUTI MOLLI IN PAZIENTI CON EMOPATIA MALIGNA

F. Trevisan¹, E. Pinzauti², T. Casini³, C. Cecchi³, M. Veltroni³, G. Persano⁴, S. Pancani², E. Chiocca³, F. Incerti⁴, C. Favre³, A. Tondo³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze, AOU Meyer, Firenze; ²Centro Ustioni-Chirurgia Neonatale e d'Urgenza, AOU Meyer, Firenze; ³Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze; ⁴Scuola di Specializzazione in Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Firenze AOU Meyer, Firenze, Italy

Descriviamo 4 pazienti seguiti presso il nostro centro con lesioni gravi dei tessuti molli in corso di trattamento chemioterapico: tre affetti da LLA ed uno da LAM; in tutti le lesioni si sono verificate in corso di regimi tera-

peuti ci intensivi (Tabella 1). Nei 3 casi con LLA si è assistito ad un rapido danno del tessuto cutaneo e sottocutaneo con grave necrosi locale. L'agente eziologico è sempre stato rappresentato da *Pseudomonas aeruginosa*, identificato sia con tampone in sede di lesione che in emocoltura; in 2 casi il tampone locale ha identificato anche enterococco di gruppo D. I ceppi di *Pseudomonas* non presentavano le caratteristiche di MDR ma in un caso è rapidamente comparsa resistenza ai carbapenemici. La terapia antibiotica di associazione e le medicazioni avanzate locali hanno permesso di evitare chirurgia demolitiva con guarigione spontanea; in un caso è stato necessario un innesto cutaneo. Per l'importante complicanza infettiva è stato deciso di detossificare il successivo schema terapeutico. Nell'altro caso, in corso di neutropenia febbrile, complicata da polmonite interstiziale, enteropatia protidodisperdente ed instabilità emodinamica, è comparso ascesso perirettale con successiva fistolizzazione sovrastenterica e drenaggio spontaneo. Gli accertamenti infettivologici sono risultati negativi. Si è resa necessaria sigmoidostomia protettiva al fine di favorire la guarigione spontanea per seconda intenzione della lesione e proseguire protocollo terapeutico senza modulazione e, a distanza di 3 mesi, TCSE MUD senza ulteriori complicanze. E' stato possibile provvedere alla ricanalizzazione dopo 14 mesi dal trapianto.

Tabella 1.

pat	Età (anni)	malattia	Fase di malattia	Protocollo in corso	Sede lesione	Isolamenti microbiologici	Terapia medica	Trattamento chirurgico	Modifiche del protocollo CT
R, P	2, 5	LLA (HR per PPR)	Blocco II (post II blocco)	AIEOP-BFM-LLA 2009 (HR)	Regione vulvare	<i>Pseudomonas</i> (tampone locale+emocoltura)	Meropenem, ciprofloxacina, tigeciclina, amikacina	Rimozione tessuto necrotico	Mantenimento ad inteso senza riduzione III.
F, A	3	LLA (HR per slow early responder)	Reinduzione e protocollo II	AIEOP-BFM-LLA 2009 (HR)	Regione vulvare	<i>Pseudomonas</i> (tampone+emocoltura)+enterococco gruppo D	Meropenem, ciprofloxacina	Rimozione tessuto necrotico con guarigione per II intenzione	Mantenimento ad inteso (Dopo II riduzione e non-regista riduzione III)
R, I	2	LLA (GPR)	Fine induzione Ia	AIEOP-BFM-LLA 2009	Regione glutea	<i>Pseudomonas</i> (tampone+emocoltura)+enterococco gruppo D (tampone)	Meropenem, tigeciclina, ciprofloxacina, amikacina	Rimozione tessuto necrotico ed innesto cutaneo	Mantenimento ad inteso (sop induzione senza riduzione III)
R, S	15	LMA 4821	Post-I ciclo ICE	AIEOP-LAM-2002	Ascesso perirettale con fistolizzazione anale emofiliante	NO	Meropenem, ciprofloxacina, amikacina	Sigmoidostomia del moncone prossimale con guarigione per II intenzione della ferita	Non modifiche del protocollo in corso. Esigete TCSE MUD.

P070

EFFETTI E MECCANISMI MOLECOLARI DELLA CURCUMINA NELLE LEUCEMIE LINFOBLASTICHE ACUTE DELL'ETÀ PEDIATRICA

V. D'Angelo¹, A. Pica², A. Iannotta¹, L. Di Massa¹, M. Ramaglia¹, V. Tirino³, M. Di Martino¹, E. Pota¹, D. Di Pinto¹, E. Boccieri¹, R. Manca², S. Perrotta¹, P. Indolfi¹, F. Casale¹

¹Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ²Dipartimento di Biologia, Università Federico II, Napoli; ³UOC Diagnostica Citometrica e Conservazione di Reperti Anatomici Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy

La curcumina, componente della curcuma presente nei rizomi della *Curcuma Longa*, sembra avere effetti antineoplastici per cui è stata studiata quale potenziale agente per la prevenzione e il trattamento di varie neoplasie in quanto bloccherebbe la trasformazione cellulare, proliferazione delle cellule neoplastiche inducendo apoptosi. Ci proponiamo di studiare l'effetto della curcumina su cellule leucemiche della linea B e T, in singolo e combinato con farmaci convenzionali utilizzati nei protocolli delle leucemie e con DZnep inibitore indiretto del regolatore epigenetico EZH2.

METODI: Sono state utilizzate, come modelli *in vitro*, due linee cellulari (SUP B-15 e Jurkat) per verificare gli effetti della curcumina a concentrazioni scalari e in combinazione con diversi agenti chemioterapici (Daunoblastina, L-asparaginasi, metotrexate) e con l'inibitore di EZH2 (DZnep). Abbiamo studiato l'apoptosi, il ciclo cellulare, la produzione cellulare di ROS prima e dopo trattamento e effettuato l'analisi al microscopio confocale.

RISULTATI: I risultati preliminari mostrano che la curcumina inibisce in maniera dose-dipendente la proliferazione delle cellule di entrambe le linee cellulari dopo 24 ore di trattamento ($p < 0.05$). La colorazione con Annessina V mostra un significativo incremento dell'apoptosi precoce (86% in Jurkat e 82% in SUP $p < 0.05$) particolarmente con curcumina in singolo e in combinato con Daunoblastina e DZnep. Abbiamo ulteriormente dimostrato con il microscopio confocale, a sostegno dei risultati ottenuti, che la curcumina, internalizzata nelle cellule, determina la frammentazione citoplasmatica e in parte quella nucleare. Questi primi dati indicano che la curcumina potrebbe migliorare l'efficacia degli agenti chemioterapici attraverso la regolazione dei loro meccanismi molecolari.

P071

AVANZATA OTTIMIZZAZIONE DELL'APPROCCIO DI IMMUNOTERAPIA ADOTTIVA CAR T IN PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A PRECURSORI B: CAR.CD19 DI NUOVA GENERAZIONE

I. Boffa¹, D. Orlando¹, B. De Angelis¹, I. Caruana¹, F. Del Bufalo¹, F. Locatelli^{1,2}, C. Quintarelli^{1,3}

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Dipartimento di Pediatria, Università di Pavia, Pavia; ³Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli, Italy

Le cellule T geneticamente modificate con recettore chimerico antigenico (CAR) specifico per l'antigene CD19 (CAR.CD19) rappresentano un'alternativa terapeutica promettente ai trattamenti convenzionali contro le leucemie linfoblastiche acute refrattarie o recidivanti. Studi clinici con CAR di seconda generazione aventi il dominio costimolatorio 4.1bb, mostrano un'attività clinicamente rilevante, ma anche un elevato rate di tossicità acuta, principalmente come sindrome da rilascio citochinico (CRS). Nel nostro studio, abbiamo clonato

vettori retrovirali con molecole CAR.CD19 di terza generazione "in frame" al gene suicida Caspasi 9 inducibile (iC9), per ottimizzare l'aspetto di sicurezza clinica dell'approccio immunoterapico. Le cellule T CAR.CD9 III-generazione hanno mostrato una elevata capacità citotossica verso target leucemici CD19+ sia *in vitro* (anche ad un basso rapporto effetto/target) che *in vivo* (anche nel contesto di leucemia bulky disseminata). Nel modello murino immunodeficiente, in particolare, topi infusi iv con la linea tumorale DAUDI-FF mostrano già a 15 giorni dall'infusione la completa eradicazione della leucemia quando trattati con T CAR.CD19 (bioluminescenza $2.5 \cdot 10^5 \pm 8 \cdot 10^4$) rispetto ai topi trattati con cellule T di controllo ($6 \cdot 10^9 \pm 5 \cdot 10^8$, $p < 0.0001$). All'eradicazione della leucemia, il 40% dei topi mostra perdita di peso oltre il 10% (tossicità acuta), che può essere controllata mediante somministrazione di farmaco dimerizzante AP1903 attivante il gene iC9, capace di eliminare più del 95% delle cellule T CAR.CD19 circolanti in 24h. Le cellule CAR.CD19 di III-generazione mostrano, quindi, elevata attività antitumorale *in vitro* e *in vivo* e l'incorporazione del gene iC9 aumenta la sicurezza dell'approccio terapeutico.

P072

ISOLAMENTO E CARATTERIZZAZIONE DI CELLULE MESENCHIMALI STROMALI DA PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A PRECURSORI B

E. Dander¹, F. Portale¹, L. Beneforti¹, C. Palmi¹, G. Cazzaniga¹, A. Biondi^{1,2}, G. D'Amico¹

¹Centro Ricerca "M. Tettamanti", Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Monza (MB); ²Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza (MB), Italy

SCOPO: Studi recenti dimostrano l'importanza del microambiente nella progressione delle neoplasie ematologiche. L'identificazione di fattori chiave nel crosstalk fra cellule leucemiche e cellule stromali mesenchimali (MSC), rappresenta un passo fondamentale per interferire con l'ambiente protettivo della nicchia midollare. Pertanto, linee di MSC sono state isolate da pazienti alla diagnosi di BCP-ALL e caratterizzate fenotipicamente e funzionalmente.

METODI: Le MSC sono state isolate dal midollo di 15 pazienti pediatriche con BCP-ALL (n=10 non-traslocati, alto rischio; n=5 t(12;21)) e 16 donatori sani (HD). Al quarto passaggio di coltura, sono stati valutati immunofenotipo e potenziale differenziativo. Le traslocazioni cromosomiche sono state investigate mediante PCR. Il profilo di espressione genica delle MSC isolate dai pazienti BCP-ALL (n=10) e dagli HD (n=5) è stato valutato mediante piattaforma Affymetrix.

RISULTATI: Le MSC ottenute da HD e pazienti BCP-ALL sono risultate comparabili morfologicamente e immunofenotipicamente (CD73+ CD90+ CD105+ MHC-I+ CD14- CD34- CD45- MHC-II-). Le MSC da HD e da pazienti BCP-ALL sono state in grado di differenziare, dopo l'esposizione ad opportuni stimoli, in

senso adipogenico ed osteogenico. Tutte le MSC dei pazienti BCP-ALL non hanno mostrato le traslocazioni cromosomiche tipiche della leucemia di provenienza (n=1 BCR-ABL p210, n=5 TEL-AML1). L'analisi del profilo di espressione genica non ha evidenziato variazioni significative fra le MSC da HD e quelle dai pazienti BCP-ALL.

CONCLUSIONI: Le MSC isolate all'esordio di malattia da pazienti con BCP-ALL sono risultate comparabili a livello morfologico, fenotipico, differenziativo e di espressione genica alle MSC HD. Esse inoltre non presentano anomalie genetiche tipiche del paziente leucemico.

P073

ECOCARDIOGRAFIA SPECKLE TRACKING IN PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA: UNO STUDIO PRELIMINARE

M. Belloni, G. Biddeci, G. Bordin, E. Varotto, M. Pillon, G. Geranio, G. Basso, B. Buldini, A. Todesco, B. Castaldi, M.C. Putti

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; Cardiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy

BACKGROUND: La tossicità cardiaca tardiva da antracicline nei bambini con LLA è identificabile precocemente misurando il Global Longitudinal Strain (GLS) ventricolare sinistro in ecocardiografia Speckle Tracking. Non è noto il significato precoce del GLS durante chemioterapia.

OBIETTIVI: Abbiamo studiato 32 bambini con LLA trattati secondo protocollo AIEOP-BFM ALL 2009, analizzando GLS e frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF).

PAZIENTI E METODI: Abbiamo analizzato GLS (Vivid E9 ultrasound system, sonde M5Sc) e LVEF (M-Mode) in 32 pazienti ai seguenti timepoints: diagnosi (TP0); post-induzione (dose antracicline 120mg/mq, TP120); stop-terapia (TP240 per LLA a rischio standard, SR-LLA, TP320 per alto rischio, HR-LLA). Nelle HR-LLA abbiamo valutato anche TP150, TP210, TP270. Sono patologici GLS >-19% e LVEF <55% (o variazioni >15-10%). Analisi statistica con T-test.

RISULTATI: Al TP0, 3 SR-LLA hanno GLS alterato, ma 2 normalizzano in seguito. A TP120, 3/10 SR-LLA e 7/11 HR-LLA alterano GLS, in 3 casi insieme a LVEF. In altri 3 HR-LLA LVEF si altera a TP150. Due HR-LLA aggiuntivi alterano GLS e LVEF a TP successivi (TP150, 270). A TP120 i valori medi di GLS si modificano significativamente (+10%, $p=0,002$), mentre LVEF solo del 6% ($p=0,052$). Durante chemioterapia, 12/32 bambini (37,5%) alterano il GLS, 8 di essi anche LVEF. Abbiamo trattato 8 pazienti con disfunzione combinata (GLS+LVEF) non sintomatica con beta-bloccanti, senza effetti collaterali rilevanti e con recupero dei parametri cardiologici (Tabella 1).

CONCLUSIONI: Nel 37,5% dei pazienti il GLS identifica una disfunzione ventricolare precoce durante chemioterapia, precedendo le alterazioni di LVEF e più frequentemente nelle HR-LLA.

Tabella 1.

A. Caratteristiche dei pazienti con SR/HR-LLA								
	SR-LLA n° 26 pts			HR-LLA n° 16 pts				
Genere	16/10			12/4				
M/F								
Età	6 (2-16)			13 (4-18)				
Fenotipo	24/2			12/4				
R/T								
B. Pazienti che mostrano alterazioni di LVEF e/o GLS ai diversi Timepoints di valutazione.								
	SR-LLA			HR-LLA				
	TP0 n° 26	TP120 n° 10	TP240 n° 11	TP0 n° 16	TP120 n° 11	TP150 n° 10	TP210-270 n° 6	TP320 n° 5
GLS	3 (11,5%)	3 (30%)	0	0	7 (63,6%)	6 (60%)	1 (16,7%)	0
LVEF	0	2 (20%)	0	0	1 (9%)	4 (40%)	1 (16,7%)	0

P074

IL RISCHIO DI SEPSI NELLA NEUTROPENIA FEBBRILE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DELL'ONCOEMATOLOGIA DELL'IRCCS BURLO GAROFOLO DI TRIESTE

A. Lanciarotta, F. Verzegnassi, V. Kiren, S. Naviglio, N. Giurici, L. Monasta, M. Rabusin

Università degli Studi di Trieste. IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italy

INTRODUZIONE: La neutropenia febbrile (FN) è frequente complicanza dei trattamenti oncologici pediatrici, con mortalità, morbidità e impiego di risorse rilevanti. L'identificazione dei casi a maggior rischio di sepsi permette di razionalizzarne l'approccio terapeutico.

MATERIALI E METODI: Sono stati esaminati retrospettivamente episodi di FN occorsi presso l'oncoematologia dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste dal 2009 al 2016 raccogliendone i dati clinici e di laboratorio, lo score MASCC, Alexander, Santolaya. Gli esiti considerati sono stati la positività emoculturale, l'outcome clinico.

RISULTATI: Sono stati analizzati 209 episodi di FN, nel 46% dei casi in femmine, età mediana 7.48 anni (0-21), con 32 positività emoculturali (15.4%) per 45 isolamenti (1 fungo, 20 Gram+, 24 Gram-). Gli outcome negativi (1 decesso, 2 trasferimenti in rianimazione, 1 esito permanente) si sono concentrati negli episodi con emocultura positiva. L'emocultura è risultata positiva in tutti i casi di shock. Le conte neutrofile e piastriniche sono risultate significativamente inferiori e la proteina C-reattiva (PCR) superiore negli episodi con emocultura positiva. Negli outpatients senza shock la malattia ad alto rischio secondo Alexander, l'età >14 anni, la distanza <7 giorni dalla chemioterapia, la conta piastrinica <50000, la PCR >9 mg/dl, i segni clinici di gravità (ipotensione, shock, aspetto clinico scadente), MASCC e punteggio di Santolaya, ma non la mucosite severa sono risultati significativamente associati alla positività emoculturale; l'analisi multivariata ha identificato la significatività della conta piastrinica <50000, la PCR >9 mg/dl, la malattia ad alto rischio secondo Alexander e l'ipotensione, permettendo di costruire un modello predittivo del rischio settico (Tabella 1).

Tabella 1.

ipotensione	alterischo	Pcr>9 mg/dl	Plt<50000	linear prediction	Sens	Spec
0	0	0	0	-4.201896	100%	0%
0	0	0	1	-3.2218881	96.67%	26.33%
0	0	1	0	-3.034371	96.67%	42.28%
0	1	0	0	-2.291865	93.33%	45.64%
0	0	1	1	-2.0543731	90%	62.42%
1	0	0	0	-1.930123		
0	1	0	1	-1.3118671	90%	64.43%
0	1	1	0	-1.12434	30%	96.60%
1	0	0	1	-0.9501251	50%	91.93%
1	0	1	0	-0.762998		
0	1	1	1	-0.1443421	50%	93.29%
1	1	0	0	-0.028092		
1	0	1	1	0.2171999		100%

P075

CARATTERIZZAZIONE DELL'ESPRESSIONE DI CD9-CXCL12-CXCR4 IN SOTTOGRUPPI BIOLOGICI DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA

V. Iachelli, N. Andriano, P. Bonaccorso, M. La Rosa, E. Cannata, P. Samperi, A. Di Cataldo, G. Russo, L. Lo Nigro

Laboratorio di Citofluorimetria-Citogenetica-Biologia Molecolare del Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico - OVE, Università di Catania, Italy

INTRODUZIONE: Il pathway di CD9-CXCL12-CXCR4 è coinvolto nelle attività delle cellule staminali ematopoietiche normali e leucemiche. Abbiamo caratterizzato l'espressione in sottogruppi biologici di LLA pediatrica, per valutarne l'impatto prognostico.

MATERIALI E METODI: Abbiamo analizzato 68 campioni di midollo osseo di bambini con LLA e 4 donatori sani (HD). I pazienti sono stati diagnosticati e trattati presso il nostro Centro dal 2000 al 2010. Abbiamo eseguito Real-Time PCR, calcolando il median fold-changes (MFCs) confrontandolo con gli HD.

RISULTATI: Nei 39 casi di LLA t(12;21) il CD9 era over-espresso, rispettivamente, in 13 (33%), il CXCL12 in 14 (35%) e il CXCR4 in 9 (23%). Nei 12 casi di LLA t(1;19) abbiamo trovato un solo caso di over-espressione di CD9 e CXCR4. Confrontando la diagnosi con la recidiva, abbiamo osservato un aumento dell'espressione di CXCL12 (Dx 3,33 vs Rec 38 FCs). Nel sottogruppo LLA t(9;22) abbiamo osservato una over-espressione del CD9 in 4 su 8 casi (50%), che hanno poi presentato un recidiva di malattia. In uno di questi casi (CT56) abbiamo riscontrato un'over-espressione di tutti i geni. Dei 9 bambini con LLA risultati negativi allo screening delle traslocazioni, in un solo caso (CT44) abbiamo trovato una over-espressione di CD9 e CXCL12. Questa paziente ha presentato una recidiva molto precoce.

CONCLUSIONI: I nostri dati dimostrano che il pathway di CD9-CXCL12-CXCR4 è prevalentemente alterato nei bambini con LLA t(12;21) e t(9;22); esso potrebbe essere utilizzato come marker prognostico, oltre che come target terapeutico mirando sul CXCR4 (Randhawa S *et al.* BJH 2016).

P076

IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA MUTAZIONE DI NIPBL NEL PRIMO CASO DI UN PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA SINDROME DI CORNELIA DE LANGE CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A FENOTIPO B

G. Fazio, V. Massa, A. Grioni, S. Rigamonti, C. Saitta, C. Rizzari, A. Biondi, C. Consarino, A. Selicorni, G. Cazzaniga

Centro Ricerca Tettamanti, Centro Maria Letizia Verga, Monza (MB); Clinica Pediatrica Università di Milano Bicocca/Fondazione MBBM, Centro Maria Letizia Verga, Monza (MB); SOC di Onco-Ematologia Pediatrica, AO Pugliese Ciaccio, Catanzaro; UOC Pediatria, Presidio S. Fermo, ASST Lariana, Como, Italy

La Sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) è una malattia genetica rara caratterizzata da ritardo di crescita pre- e post- natale, ritardo mentale, dismorfismi del volto e anomalie degli arti superiori. Mutazioni nei geni NIPBL, SMC1A, SMC3, HDAC8 e RAD21, che codificano proteine del complesso delle coesine, sono responsabili della malattia. NIPBL è coinvolto in circa il 55% dei casi di CdLS, mentre le altre coesine nel 5% dei pazienti. Mutazioni nei geni delle coesine sono state recentemente identificate in AML, CML e sindromi mielodisplastiche. Descriviamo il primo caso di paziente pediatrico affetto da CdLS che ha sviluppato leucemia linfoblastica acuta a precursori B (BCP-ALL). Tramite analisi NGS (RNA Trusight PanCancer Illumina) abbiamo identificato due varianti: nel 5'UTR di SMC1A (cromosoma X e paziente maschio) e nell'esone 46 di NIPBL (cromosoma 5, in eterozigosi). La variante di SMC1A è un polimorfismo non patogenetico, confermata sul DNA di midollo osseo (BM) del paziente (diagnosi, remissione e germinale), della madre e del fratello (in eterozigosi). La variante di NIPBL è una nuova mutazione che causa frameshift e una proteina tronca. Tale anomalia è stata confermata sul DNA del paziente (BM diagnosi, BM remissione e germinale), mentre entrambi i genitori ed il fratello sono negativi e fenotipicamente normali. Si tratta del primo paziente pediatrico CdLS che sviluppa BCP-ALL e con una mutazione nuova del gene NIPBL, il cui ruolo nella leucemogenesi merita ulteriori indagini.

P077

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA ATIPICA E LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA. IL CONTRIBUTO DELLA CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE

S. Nucera^{1,2}, G. Fazio^{1,3}, R. Piazza¹, S. Rigamonti^{1,3}, S. Redaelli¹, C. Gambacorti Passerini¹, A. Biondi^{1,2}, A. Rovelli², G. Cazzaniga^{1,3}, A. Balduzzi²

¹Università Milano-Bicocca, ²Fondazione MBBM, ³Centro di Ricerca Tettamanti, Monza (MB), Italy

La leucemia mieloide cronica atipica (aCML) e la leucemia cronica mielomonocitica (CMML) sono neo-

plasie ematologiche ancora poco caratterizzate; sono estremamente rare nei bambini e nei giovani. Un ragazzo di 15 anni si è presentato con splenomegalia, linfadenopatie diffuse e iperleucocitosi con metamielociti circolanti. Il quadro, clinicamente compatibile con CML, in assenza di t(9;22)/BCR-ABL1, presentava caratteristiche intermedie tra aCML e CMML, confermate dalla caratterizzazione molecolare: assenza di mutazioni in PDGFR-A e B; assenza di iperfosforilazione di STAT5; assenza di mutazioni nei geni più frequentemente associati a CMML (CSF3R, ETNK1, C-KIT, SETBP1). Il paziente è stato trattato con idrossiurea, con risposta parziale che ha necessitato un incremento di dosaggio per ottenere controllo della malattia. Il sequenziamento NGS su RNA dell'esordio ha mostrato mutazioni in geni coinvolti nella riparazione del DNA, quali p53, FANCD1 e INPP4B, che possono spiegare la ridotta sensibilità all'idrossiurea. Sono state anche trovate mutazioni in BRAF e MAP3K1, tipiche di CMML, oltre a mutazioni in JAK1 e JAK3. E' il primo caso descritto di in CMML/aCML con mutazione di JAK1. La mutazione di JAK3 potrebbe rendere la malattia sensibile a inibitori specifici. Questo caso mostra caratteristiche complesse e non rientra nell'attuale classificazione delle neoplasie mieloidi e mieloproliferative. La possibilità di rilevare un potenziale target terapeutico suggerisce di analizzare estesamente i pazienti con diagnosi di difficile interpretazione.

P078

LINFOMA FOLLICOLARE PEDIATRICO: DESCRIZIONE DI UN CASO

D. Vignali¹, L. Leoni¹, S. Merli¹, I. Cortina¹, L. Fanciullo¹, R.P. Serra¹, F. Savina¹, A. Arlotti¹, F. Introzzi¹, C. Mancini², E.S.G. d'Amore³, A. Barone¹, P. Bertolini¹

¹Unità Operativa di Pediatria ed Oncoematologia-Dipartimento Materno Infantile, A.O.U. di Parma;

²Unità Operativa di Anatomia ed Istologia Patologica-Dipartimento Diagnostico, A.O.U. di Parma;³Unità Operativa di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italy

J, maschio, 4 anni, asiatico. Giugno 2016: comparsa di tumefazione sottomentoniera non dolente, mobile, persistente dopo antibioticoterapia. All'ecografia: linfoadenopatia (15 x 9 mm) ipoecogena con segni di vascularizzazione intraparenchimale. Gli esami ematochimici documentavano linfocitosi; indici di flogosi, LDH, ferritina, sierologie e Mantoux non significativi. Per persistenza di linfoadenomegalia, dopo 2 mesi, eseguita biopsia escissionale. All'esame istologico: iniziale e parziale interessamento linfonodale di linfoma follicolare pediatrico (G3) in linfonodo con iperplasia follicolare; Ki 67 98%, follicoli CD20+, Bcl6+, CD10+; EBV-EBER, cMYC negativi; diagnosi confermata alla Revisione istologica (Anatomia Patologica di Vicenza); l'esame molecolare confermava presenza di sottopopolazione cellulare B clonale per IgK. Effettuata stadiazione con PET total-body, risultata negativa (stadio I). Il paziente intraprendeva per-

tanto follow-up clinico e strumentale. Attualmente non segni di ripresa di malattia. Il Linfoma Follicolare (FL) è estremamente raro in età pediatrica (3% dei LNH); rispetto alla forma dell'adulto si caratterizza per un più alto grado istologico, elevato indice proliferativo, minore percentuale di espressione e riarrangiamento di bcl-2; generalmente la malattia è di basso stadio, con prognosi più favorevole. In letteratura è riportata maggiore incidenza nei pazienti pediatrici di sesso maschile (M:F=4:1), con frequente coinvolgimento del distretto testa-collo (linfonodi e tonsille) e raro interessamento extra-nodale. Il trattamento include resezione chirurgica o, raramente, ricorso alla chemioterapia e rituximab. Fondamentale la diagnosi differenziale con altre forme di linfadenite reattiva in età pediatrica, attraverso anamnesi dettagliata e accurata valutazione clinica e strumentale, anche nei casi con sintomatologia più lieve. Il quadro istologico deve essere differenziato dalla più frequente iperplasia follicolare reattiva, anche attraverso studi immunofenotipici.

P079

EFFICACIA DI BLINATUMOMAB NELL'INDURRE LA REMISSIONE MOLECOLARE DI MALATTIA IN UN CASO DI INFANT LEUKEMIA MLL+ RECIDIVATA DURANTE IL TRATTAMENTO

F. Verzeznassi, V. Kiren, S. Naviglio, N. Giurici, M. Rabusin

IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italy

CASO CLINICO: Una lattante di 3 mesi veniva trasferita alla SCO oncematologia dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste per il riscontro di iperleucocitosi (980.000 leucociti/mm³), anemia e piastrinopenia da esami eseguiti per pallore e inappetenza. Lo striscio periferico confermava il sospetto di forma leucemica acuta, CD19+ in citofluorimetria. La bambina veniva sottoposta a exanguinotrasfusione, quindi arruolata al protocollo Interfant 2006, assegnata alla fascia di alto rischio per positività del riarrangiamento MLL sui blasti, cattiva risposta al prednisone, età inferiore ai 6 mesi. La malattia rispondeva al trattamento persistendo tuttavia la positività della malattia residua minima, e durante il consolidamento, in completo benessere e recupero ematologico, all'aspirato midollare si riscontrava invasione completa (83%) di blasti MLL+. Si manteneva un trattamento con desametasone, vincristina, daunorubicina, peg-asparaginasi, tioguanina, citarabina intratecale in base a un profilo di chemiosensibilità dei blasti *in vitro* indagato all'esordio, con riduzione al 1.5% dei blasti midollari. Veniva quindi avviato il trattamento con Blinatumomab in infusione continua per 28 giorni, ben tollerato a parte per febbre iniziale: la rivalutazione midollare successiva mostrava remissione completa di malattia morfologica, citofluorimetria e molecolare. La remissione molecolare si manteneva dopo un ulteriore ciclo breve di Blinatumomab (10 giorni) in attesa di allotrapianto da MUD, eseguito non appena disponibile. Sfortunatamente il decorso post-trapianto si complicava per infezione da adenovirus sistemica con esito fatale, in remissione di malattia leucemica (Figura 1).

CONCLUSIONI: Blinatumomab si è dimostrato efficace sì da consigliarne l'uso per il setting di particolare gravità quale la leucemia Infant CD19+ ricaduta.

Figura 1.

P080

RUOLO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE/ENDOVANILLOIDE NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A CELLULE T DELL'ETÀ PEDIATRICA

F. Punzo¹, C. Tortora², E. Pota¹, I. Manzo², V. D'Angelo¹, E. Boccieri¹, M. Oreste¹, F. Casale¹, F. Rossi¹

¹Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Divisione di Farmacologia "Leonardo Donatelli", Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta (CE), Italy

Il sistema endocannabinoide/endovanilloide (EC/EV) rappresenta oggi un attraente target terapeutico per numerosi tumori maligni, anche di origine linfoblastica. È un sistema neuro-trasmittitoriale che opera attraverso numerosi ligandi, sia di origine endogena (endocannabinoidi) che esogena, su due recettori metabotropici, CB1 (espresso soprattutto a livello del SNC) e CB2 (espresso soprattutto a livello periferico, sulle cellule del sistema immunitario), ed un recettore canale, TRPV1. Obiettivo principale del nostro studio è stato analizzare *in vitro* il ruolo del sistema EC/EV nella leucemia linfoblastica acuta a cellule T (LLA-T) dell'età pediatrica. A tale scopo abbiamo messo in coltura cellule primarie da 7 bambini affetti da LLA-T e la linea cellulare Jurkat e trattate con un agonista del recettore CB2 (JWH-133) e un agonista del TRPV1 (RTX). In particolare, abbiamo studiato l'apoptosi delle cellule leucemiche sia mediante saggio citofluorimetrico che mediante l'espressione di geni target, quali p53 e Caspasi-3, osservando un effetto dose-dipendente a seguito del trattamento con JWH-133 e dose-indipendente con RTX. L'effetto è più evidente 6 ore dopo il trattamento e diminuisce con il tempo. Inoltre, i livelli di espressione di Caspase-3 e p53 sono risultati aumentati dopo 12 ore di trattamento con JWH-133 alla concentrazione di 100nM. In conclusione, abbia-

mo dimostrato un effetto pro-apoptotico di composti agenti sul sistema EC/EV sia nelle linee cellulari sia nelle colture primarie di LLA-T, attraverso l'iper-espressione di geni target quali Caspasi-3 e p53.

P081

IL RECETTORE DELLA CITOCINA BAFF: UN NUOVO BERSAGLIO PER IL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DI TIPO B MEDIATO DA RECETTORE CHIMERICO

N. Turazzi¹, G. Fazio¹, V. Rossi¹, A. Rolink², G. Cazzaniga¹, A. Biondi¹, C.F. Magnani¹, E. Biagi¹

¹Centro di Ricerca M. Tettamanti, Dipartimento di Pediatria, Università Milano-Bicocca, Monza (MB), Italy; ²Dipartimento di Biomedicina, Università di Basilea, Switzerland

La leucemia linfoblastica acuta B (LLA-B) è la leucemia più comune nei bambini (80%). Recentemente, gli approcci di immunoterapia contro l'antigene CD19 hanno mostrato un notevole successo nel trattamento della LLA-B recidiva/refrattaria. Svantaggi importanti di tali strategie sono la comparsa di recidive CD19-negative e aplasia delle cellule B. In questo contesto, abbiamo ipotizzato che il recettore per il fattore di attivazione delle cellule B (BAFF-R), fondamentale nella maturazione e sopravvivenza delle cellule B, potrebbe essere utilizzato per strategie di targeting, avendo come vantaggio l'assenza sui precursori B. Nel nostro lavoro abbiamo dimostrato che BAFF-R è espresso in campioni primari e viene mantenuto alla ricaduta. Successivamente, sono stati sviluppati sei recettori chimerici (CAR) anti-BAFFR diversi per l'inversione di VH e VL e la lunghezza del dominio cerniera. Cellule killer indotte da citochine (CIK), ingegnerizzate utilizzando il sistema non virale Sleeping Beauty, esprimono stabilmente anti-BAFFR.CARs. Tra questi, la variante INVsh.CAR esercita la migliore attività anti-leucemica verso le cellule bersaglio e di rilascio di citochine *in vitro*. Inoltre, si è dimostrato in grado di lisare blasti primari di LLA-B. Combinando le cellule trasdotte INVsh.CAR con le cellule trasdotte CD19.CAR abbiamo rilevato una attività antitumorale superiore nei confronti di tutti i target. Infine, utilizzando un campione raccolto da un paziente con recidiva CD19-negativa, abbiamo dimostrato la capacità del INVsh.CAR di lisare blasti CD19-negativi. Concludendo, questi risultati dimostrano che BAFF-R rappresenta un bersaglio sicuro e attraente per un trattamento di seconda linea per la LLA-B recidiva/refrattaria e CD19-negativa, o per un approccio di targeting doppio.

P082

UN LINFOMA "MANCATO"

S. Boghen, A. Vergori, A. Tolva, F. Compagno, S. Basso, A. Gurrado, S. Semeria Mantelli, T. Mina, E. Bergami, P. Comoli, M. Zecca

Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

L'infezione cronica attiva da EBV (CAEBV) è una malattia linfoproliferativa correlata all'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), originata come infezione primaria o come riattivazione con titoli anticorpali significativamente aumentati o alto numero di copie EBV-DNA nei tessuti interessati, in assenza di immunodeficienza nota. I pazienti presentano stato infiammatorio, incremento delle citochine (IL-1, IL-10, IFN- γ) come nella linfocitosi emofagocitica. La causa non è definita: l'ipotesi più accreditata è l'inefficiente eliminazione di linfociti T/NK infettati (alcuni casi con mutazione del gene della perforina) che produce una risposta infiammatoria locale amplificata con conseguente potenziale oncogenico ed emofagocitico. L'unica terapia dimostratasi efficace in maniera definitiva è il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Descriviamo il caso di un paziente di 14 anni inviato alla nostra attenzione da altro Paese nel sospetto di recidiva di Linfoma non Hodgkin (LNH), trattato secondo il protocollo chemioterapico francese LMB. Alla stadiazione, evidenza di multiple linfadenopatie a livello toraco-addominale. Sono state eseguite biopsia di linfonodo dell'ilo epatico e biopsia osteomidollare: il quadro istologico, unitamente al persistente elevato numero di copie EBV-DNA, hanno condotto alla diagnosi di CAEBV. Il paziente ha sviluppato una sindrome da attivazione macrofagica EBV-correlata, per cui è stato intrapreso trattamento con rituximab associato a terapia immunosoppressiva con steroidi, ciclosporina-A ed etoposide, con raggiungimento della remissione di malattia e netta riduzione delle copie di EBV-DNA. Il paziente è stato prontamente sottoposto a TCSE da donatore familiare aploidentico e attualmente persiste in remissione di malattia. La diagnosi di CAEBV suggerisce di rivalutare la diagnosi iniziale di LNH.

P083

EFFICACIA E TOSSICITÀ DELL'INOTUZUMAB IN UN CASO DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA RESISTENTE E PLURIRECIDIVATA

F. Petruzzello, G. Giagnuolo, G. Maisto, R. D'Amico, M. Ripaldi, G. Loffredo, S. Buffardi, G. Menna, R. Parasole

AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

La leucemia acuta linfoblastica (LLA) pediatrica plurirecidivata o resistente ha prognosi infausta, pertanto è lecito sperimentare nuovi farmaci con meccanismi di azione diversi dalla chemioterapia. L'inotuzumab è un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CD22, coniugato con un agente citotossico (calicheamicina), utilizzato per il trattamento di LLA-B esprimenti l'antigene CD22. Il complesso anti-CD22/recettore del CD22, internalizzato nell'endosoma, si fonde con i lisosomi con conseguente rilascio endocellulare di calicheamicina e morte cellulare. Descriviamo il caso di una ragazza con LLA ipodiploide alla seconda recidiva precoce a 5 mesi dal trapianto di midollo (TMO) allogenico. Per il breve intervallo dal precedente TMO e resistenza alla precedente chemioterapia, optiamo per immunoterapia con inotuzumab alla dose di 1,8 mg/mq/ciclo in monoterapia,

ogni 29 giorni. Dopo il primo ciclo di inotuzumab i blasti midollari scendono al 1.4% e dopo il secondo la MRM si negativizza. Viene effettuato un terzo ciclo seguito da secondo TMO aploidentico. Il trattamento con inotuzumab è stato ben tollerato; riscontrata tossicità ematologica grado IV al I° ciclo e tossicità epatica grado I-II nei successivi. Il trapianto, effettuato con profilassi della VOD con defibrotide, è stato ben tollerato. Ha attecchito in gg+13 con negativizzazione della MRM al gg+35. Sfortunatamente 5 mesi dopo il II TMO la malattia si è ripresentata. La buona tollerabilità e l'efficacia del farmaco sulla MRM ci fa sperare in un più ampio utilizzo dell'inotuzumab in LLA plurirecivate o resistenti al trattamento. Probabilmente l'associazione del farmaco con altri farmaci biologici o alla chemioterapia potrebbe assicurare una risposta più duratura.

P084

INFEZIONI CUTANEE DA GERMI GRAM NEGATIVI IN PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PEDIATRICI: STUDIO RETROSPETTIVO DEL GRUPPO DI LAVORO INFEZIONI AIEOP

P. Mugge¹, D. Onofrillo², S. Frenos³, N. Giurici⁴, E. Calore⁵, M. Cellini⁶, M. La Spina⁷, R. Mura⁸, N. Decembrino⁹, A. Colombini¹⁰, K. Perruccio¹¹, R. De Santis¹², S. Cesaro¹³, N. Santoro¹⁴

¹UOC Oncoematologia ed Ematoogia Oncologica Pediatrica, AOUC Policlinico, Bari; ²UOS di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Ematologia, Medicina Trasfusionale e Biotecnologie, Ospedale Spirito Santo, Pescara; ³SS Trapianto di Midollo e Terapie Avanzate, Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Ospedale Meyer, Firenze; ⁴IRCCS Ospedale Pediatrico Burlo Garofolo, UO Oncoematologia Pediatrica, Trieste; ⁵Dipartimento di Pediatria Università di Padova, Cattedra di Oncoematologia Pediatrica, Padova; ⁶ISC di Pediatria; ⁷2SC di Oncoematologia Pediatrica, AOU Policlinico di Modena; ⁸Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, AOU Policlinico OVE, Catania; ⁹Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione, Ospedale Pediatrico Microcitico "Antonio Cao", AO Brotzu, Cagliari; ¹⁰SC Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ¹¹Ematologia Pediatrica, Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); ¹²Oncoematologia Pediatrica, AO Universitaria di Perugia, Perugia; ¹³UOC Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); ¹⁴UOC Oncoematologia Pediatrica, Policlinico "G.B. Rossi", Verona, Italy

L'ectima gangrenoso è una complicanza infettiva da germi gram negativi scarsamente riportata in letteratura su pazienti oncoematologici, prevalentemente come case report. Abbiamo valutato retrospettivamente i casi di ectima gangrenoso in pazienti oncoematologici pediatrici trattati nei Centri AIEOP dal 2010 al 2016.

13 Centri hanno segnalato 32 casi, 13/19 M/F, età

media 8,4 anni, mediana 7,8 (range 0,2-19 aa), con diagnosi di LLA in 26/32 (81,2%), occorsi durante chemioterapia di 1a linea in 26 casi, terapie successive alla prima in 4, post allo-TMO in 2. In 29/32 casi è stata documentata una infezione da *Pseudomonas aeruginosa* (in 1 caso associata a sepsi da KPC), in 3/32 da *Stenotrophomonas maltophilia*; 1/3 dei germi isolati era MDR. Le sedi più frequentemente interessate sono state la regione perineale/glutea (53,1%), gli arti (28,1%). In 18/32 pazienti (56,2%) l'infezione era associata a batteriemia, con interessamento disseminato in 5. In tutti era presente neutropenia severa (93,7% PMN<100) e 25/32 (78,1%) pz erano in trattamento cortisonico. L'approccio terapeutico è stato di terapia antibiotica combinata in 29/32 pazienti, della durata media di 40 gg (range 10-270 gg), associata a curettage chirurgico in 21/32 pz (65,6%). L'esito è stato favorevole nella maggioranza dei casi (31/32); si è verificata evoluzione in exitus nell'unico caso associato a sepsi da KPC. Esiti cicatriziali e/o funzionali sono stati riportati in 5/32 pazienti. L'ectima gangrenoso è una complicanza infettiva documentata in pazienti oncoematologici in chemioterapia, in fase di neutropenia severa. Se tempestivamente ed adeguatamente trattata, è possibile la guarigione. Particolare attenzione va posta agli esiti.

P085

MUCORMICOSI INVASIVA DOCUMENTATA IN PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PEDIATRICI: STUDIO RETROSPETTIVO DEL GRUPPO DI LAVORO INFEZIONI AIEOP

P. Mugge¹, E. Calore², F. De Leonardis¹, N. Decembrino³, S. Frenos⁴, A. Colombini⁵, F. Petruzzello⁶, N. Santoro¹, S. Cesaro⁷

¹UOC Oncoematologia ed Ematoogia Oncologica Pediatrica, AOUC Policlinico, Bari; ²Dipartimento di Pediatria Università di Padova, Cattedra di Oncoematologia Pediatrica, Padova; ³SC Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Meyer, Firenze; ⁵Ematologia Pediatrica, Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); ⁶Emato-Oncologia Pediatrica, AO Santobono-Pausillipon, Napoli; ⁷UOC Oncoematologia Pediatrica, Policlinico "G.B. Rossi", Verona, Italy

La mucormicosi è infezione fungina rara ad alta mortalità e difficile trattamento. Abbiamo valutato fattori di rischio, caratteristiche cliniche, procedure diagnostiche, approccio terapeutico ed outcome di pazienti pediatrici con mucormicosi trattati presso i centri AIEOP. Nel periodo 2009-2016, 11 casi di mucormicosi sono stati documentati presso 7/17 centri partecipanti: 5 Mucor, 3 Absidia corymbifera, 3 Rhizopus oryzae, M/F 5/6, età mediana 13,8 aa, range 9,9-18,6 aa. 8/11 sono occorsi dopo chemioterapia per leucemia/linfoma e 3/11 dopo allo-TMO. In 10/11 pazienti concomitava neutropenia severa (PMN<100 in 6/11), e/o terapia cortisonica (9/11). La sede di infezione più frequente è stata seni paranasali

(10/11) con interessamento orbitario in 6, polmone associato ad altre sedi in 3. In 5 casi era presente interessamento SNC. In tutti è stata somministrata Amfotericina-B liposomiale (AMB) a dose 7,5-10 mg/kg in 7/11, associata a posaconazolo (9/11), isovuconazolo (1/11) e voriconazolo (1/11), ed è stato eseguito approccio chirurgico. Tre casi hanno avuto andamento ricorrente. In 5/11 casi si è verificato exitus, secondario alla mucormicosi in 4, dopo 3-6 mesi. Nei 6 pazienti con esito favorevole la terapia antifungina è stata proseguita per 12-36 mesi. Posaconazolo è stato somministrato come terapia di mantenimento in 9 casi, Isovucanazolo in 1. La mucormicosi è un'infezione fungina rara, che si verifica prevalentemente in pazienti neutropenici. Nella esperienza AIEOP prevale la sede sinu-orbitaria e l'età >10 aa. Un approccio aggressivo con terapia antifungina adeguata ed intervento chirurgico è essenziale. L'AMB a dosaggio elevato associato a triazolico e la chirurgia hanno costituito il trattamento cardine.

P086

DESCRIZIONE DI 10 CASI DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA CON INTERESSAMENTO CUTANEO: LEUCEMIA CUTIS

E. Palmisani¹, F. Pierri¹, L. Fanciullo¹, A. Ruggiero², P. Maurizi², M. Cellini³, C. Rizzari⁴, F. Dell'Acqua⁴, L.A. Frasin⁵, C. Micalizzi¹

¹Centri AIEOP: Istituto Giannina Gaslini, Genova; ²Policlinico Gemelli-Roma; ³Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico-Modena; ⁴Ospedale San Gerardo Nuovo, Monza (MB); ⁵S.C. Dermatologia ASST Lecco, Italy

La LC è un'infiltrazione cutanea di cellule leucemiche generalmente associata alla leucemia mieloide acuta (LMA). E' presente nel 10-15% delle LMA e nel 25-30% delle forme congenite, può rappresentare l'unica sede di malattia complicando le decisioni terapeutiche. Abbiamo analizzato le caratteristiche di 10 pazienti con LC trattati in 4 centri AIEOP: 7 femmine, 3 maschi, 3 LC congenite, 2 LC infant e 5 LC pediatriche. Le infiltrazioni cutanee delle forme congenite si presentavano come blueberry-muffin, le infiltrazioni degli altri pazienti si presentavano in forma di noduli. 6/10 presentavano coinvolgimento midollare (5 LC pediatriche): 5 sono recidivati. 1 LC congenita, ha presentato recidiva midollare a 6 mesi di vita e regressione spontanea a 12 mesi. 3/10 presentavano infiltrazione di altri organi (orbita, SNC, testicolo): 2 sono recidivati. Il gene MLL era positivo in 3/3 delle LC congenite. Tutti i bambini con esordio >1 mese di vita con citogenetica disponibile presentavano riarrangiamento di CBF. Chemioterapia è stata attuata in 9/10 pazienti, 1 paziente è stato sottoposto esclusivamente a chirurgia. MUD TMO è stato attuato in 2: nella paziente 01 dopo recidiva SNC isolata, nel paziente 07 in 1a RC. 3/5 pazienti con LC pediatrica e infiltrazione midollare sono stati trattati con CT e sono recidivati, 1 sottoposto a TMO è in RC (Tabella 1).

CONCLUSIONI: LC con infiltrazione midollare ha

una prognosi sfavorevole. Il comportamento delle forme congenite MLL+ è eterogeneo ed è estremamente difficile la definizione del comportamento terapeutico corretto. Incerto il significato del coinvolgimento extramidollare d'organo, oltre la cute.

Tabella 1.

Pz	Sex	Age	Site	Diagnosis	Genotype	Phenotype	Response	Outcome
01	F	11 mesi	Orbita	MLL+ congenita	MLL+ (MLL+11q23)	CT+TMO	SL SNC	RC, 4 aa +
02	F	11 mesi	Orbita	MLL+ congenita	MLL+ (MLL+11q23)	CT	SL SNC	RC, 25 aa +
03	F	11 mesi	Orbita	MLL+ congenita	MLL+ (MLL+11q23)	CT	SL SNC	RC, 6 mesi +
04	F	4 mesi	Orbita	MLL+ congenita	MLL+ (MLL+11q23)	CT	SL SNC	RC, 25 aa +
05	F	11 mesi	Orbita	MLL+ congenita	MLL+ (MLL+11q23)	CT	SL SNC	RC, 15 mesi +
06	F	11 mesi	Orbita	MLL+ congenita	MLL+ (MLL+11q23)	CT	SL SNC	RC, 15 mesi +
07	F	11 mesi	Orbita	MLL+ congenita	MLL+ (MLL+11q23)	CT	SL SNC	RC, 15 mesi +
08	F	11 mesi	Orbita	MLL+ congenita	MLL+ (MLL+11q23)	CT	SL SNC	RC, 15 mesi +
09	F	11 mesi	Orbita	MLL+ congenita	MLL+ (MLL+11q23)	CT	SL SNC	RC, 15 mesi +
10	F	11 mesi	Orbita	MLL+ congenita	MLL+ (MLL+11q23)	CT	SL SNC	RC, 15 mesi +

Bibliografia

Williams R, Jones S. Myeloid leukaemia cutis: case report and review of the literature. Clin Lab Haematol. 2004;26:79-8.

F. Julia, T. Pirelli, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia: clinical features in 80 patients. British J of Dermatol. (2012) 166, pp579-586

P087

CHE-1/AATF: UN TARGET DIRETTO DI c-MYC INDUCE LA PROLIFERAZIONE IN BCP-ALL

V. Folgiero¹, C. Sorino², M. Pallocca², F. De Nicola², F. Goeman³, V. Bertaina¹, L. Strocchio¹, P. Romania¹, M. Fanciulli², F. Locatelli^{1,4}

¹Department of Hematology/Oncology, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; ²SAFU, Department of Research, Advanced Diagnostics, and Technological Innovation, Translational Research Area, Regina Elena National Cancer Institute, Rome; ³Epigenetic, Department of Research, Advanced Diagnostics, and Technological Innovation, Translational Research Area, Regina Elena National Cancer Institute, Rome; ⁴Department of Pediatric Science, University of Pavia, Italy

Nonostante i progressi raggiunti nel trattamento delle B-ALL, eventi di ricaduta, con prognosi negativa e sopravvivenza del 30%, si presentano all'interno dei diversi sottotipi. L'oncogene c-Myc, coinvolto nel 70% dei tumori, è il principale fattore di trascrizione che controlla funzioni cellulari critiche. Che-1/AATF è una proteina di legame alla RNA polimerasi II con attività anti-apoptotica in molti contesti tumorali. Sebbene sia noto che Che-1 è coinvolta in numerosi meccanismi di tumorigenesi, il suo ruolo nelle patologie ematologiche non è stato ancora caratterizzato. I nostri risultati mostrano una significativa correlazione tra l'espressione di Che-1 e c-Myc in campioni di midollo ottenuti da 80 pazienti all'esordio di BCP-ALL mentre i 15 campioni di midollo da donatore sano risultano negativi per entrambe le molecole. In campioni di midollo da pazienti in remissione abbiamo osservato la completa assenza dell'espressione

di Che-1 e c-Myc mentre quelli ottenuti da pazienti in recidiva si confermano positivi. L'inibizione di c-Myc riduce in maniera significativa i livelli proteici e di mRNA di Che-1 inibendo la proliferazione cellulare. Saggi ChiP evidenziano che c-Myc è in grado di legare il promotore di Che-1 e analisi di RNA-seq per la comparazione degli effetti della interferenza con l'espressione di c-Myc e di Che-1 hanno rivelato una forte sovrapposizione dei pathways controllati dalle due molecole. Saggi di co-IP dimostrano una interazione fisica tra le due molecole necessaria per il legame di c-Myc al DNA. La modulazione dell'espressione di Che-1 può, quindi, rappresentare una nuova strategia per migliorare l'efficienza delle terapie in pazienti ad alto-rischio di recidive.

P088

SINDROMI MIELODISPLASTICHE: UNO SCENARIO DI MOLTEPLICI MALATTIE. IL CASO DI DUE FRATELLI

G. Gotti¹, S. Boghen¹, F. Compagno¹, G. Acquafredda², A. Galli³, L. Malcovati³, M. Zecca¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Cell Factory, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ³Ematologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

Nonostante l'identificazione di geni associati alla predisposizione familiare delle SMD, la patogenesi delle forme primarie rimane incerta. Riportiamo l'esempio di due fratelli affetti da mielodisplasia a differente andamento clinico e pattern mutazionale. A. è affetto da SMD, tipo citopenia refrattaria ipocellulare, seguito per 4 anni con solo follow-up, e successivo sviluppo di trasfusione dipendenza. Negative le analisi per LMA, l'indagine di next-generation sequencing (NGS) ha mostrato variazioni a basso carico allelico in ASXL1 ed ETV6, e 6 polimorfismi per altri geni (Tabella 1). Sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) da donatore non familiare HLA-compatibile, è in remissione completa (RC) a 10 mesi dal trapianto. Al fratello maggiore U. veniva diagnosticata AREB-T dopo storia di citopenia trilineare presente da 6 mesi ad elevato fabbisogno trasfusionale. Il cariotipo era normale e negative le mutazioni associate a LMA. In NGS si identificavano mutazioni acquisite di GATA2 e PTPN11. Dopo 3 cicli di 5-Azacitidina con riduzione dei blasti, si sottoponeva a TCSE da donatore aploidentico (padre), mantenendosi in RC all'ultimo follow-up del quinto mese. L'analisi genetica dei genitori mostrava nel padre mutazione di DNMT3A, verosimilmente correlata a fenomeni di aging. Riteniamo le mutazioni identificate responsabili della differente evoluzione clinica, vista l'associazione delle mutazioni di PTPN11 a decorsi rapidamente evolutivi sia nella JMML che nelle SMD avanzate, e le mutazioni somatiche di GATA2 con la progressione in LMA. Dal caso si evince l'importanza della precoce caratterizzazione genetica delle SMD, fondamentale nella scelta del percorso terapeutico più adeguato e del donatore per il TCSE.

Tabella 1. Elenco e significato patogenetico delle variazioni molecolari identificate nei due pazienti e nei genitori.

	Cariotipo	Variazioni identificate	Commento
Paziente 1	46,XY	Singole Nucleotide Variants per i geni ASXL1, BCORL1, GATA2, NOTCH1, TET2 e TP53	Polimorfismo
		Variazioni a basso carico allelico (5-6%) nei geni ASXL1 ed ETV6	Nessun impatto sulla funzione della proteina
Paziente 2	46,XY	Variazione nel gene GATA2 p.388_392del nel tessuto tumorale	Mutazione acquisita oncogenica
		Variazione nel gene PTPN11 p.E76V nel tessuto tumorale	Mutazione acquisita oncogenica
Padre	46,XY	Variazione a basso carico allelico (4%) nel gene DNMT3A p.W306X	Mutazione acquisita oncogenica
Madre	46,XX	Nessuna	

P089

RUOLO DELL'ANALISI MOLECOLARE NELLA DIAGNOSI DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA CON RIDOTTA QUOTA BLASTICA: UN CASO CLINICO

G. Ottaviano¹, M. Vajna de Pava¹, M. Ragazzo¹, S. Boghen², M. Marinoni¹, M. Zecca²

¹UOC Pediatria, Varese; ²UOC Oncoematologia Pediatrica, IRCCS San Matteo, Pavia, Italy

INTRODUZIONE: La diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) si basa su criteri morfologici, immunologici, citogenetici e di biologia molecolare. La diagnosi differenziale tra LMA e mielodisplasia (MDS) può essere difficile in bambini con una bassa percentuale di blasti midollari e le indagini di biologia molecolare possono orientare il corretto inquadramento diagnostico.

METODI: Riportiamo un caso clinico, in cui l'analisi molecolare ha indirizzato correttamente la diagnosi di LMA, anticipando l'incremento della quota blastica midollare.

RISULTATI: Un bambino di 7 anni, veniva riferito dal curante al PS pediatrico di Varese per comparsa da circa due mesi di artralgie agli arti inferiori, progressiva anemizzazione (Hb 9,4 g/dl) e piastrinopenia (101.000/mmc). Veniva quindi ricoverato presso il Policlinico S. Matteo di Pavia, dove la BOM mostrava un'espansione della linea mieloide, disemopoiesi, in assenza di quota blastica significativa (CD34+ 1-2%, CD117+ 7-8%). L'analisi molecolare delle principali mutazioni associate a LMA documentava una mutazione del gene NPM1. Veniva quindi programmato uno stretto follow-up clinico ed istologico. Persistendo dolori articolari ed essendo progredita la citopenia bi-lineare (Hb 8 g/dl, PLT 79.000/mmc), una seconda BOM veniva ripetuta a distanza di circa un mese, documentando blasti pari al 25% (CD117+, MPO+, CD34-) e confermando la mutazione del gene NPM1. Veniva quindi confermata la diagnosi di LMA.

CONCLUSIONI: Questo caso mostra come l'analisi molecolare possa aiutare nella diagnosi differenziale tra LMA a bassa conta blastica ed MDS in bambini con un decorso clinico indolente e guidare il timing del follow-up istologico, con maggiore sensibilità rispetto alla sola analisi morfologica e citofluorimetrica.

P090

INSOLITA PREVALENZA DI LINFOMA DI HODGKIN NODULARE: CASISTICA MONOCENTRICA

L. Cara, C. Murru, A. Nonnis, F. Corongiu, C. Atzeni, R. Mura

S.C. Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione, Ospedale Pediatrico Microcitemico "Antonio Cao", AOB Cagliari, Italy

INTRODUZIONE: Il Linfoma di Hodgkin a prevalenza linfocitaria (PLH) rappresenta un raro sottotipo (5-8%) caratterizzato solitamente all'esordio da malattia localizzata e decorso indolente. Questo studio retrospettivo presenta i pazienti seguiti nel Centro di Cagliari.

DATI: Dal gennaio 1997 al dicembre 2016 sono stati diagnosticati 44 pazienti età <18 anni con Linfoma di Hodgkin (LH) di questi 9 erano PLH, pari al 20% del totale. La diagnosi istologica è stata sempre confermata dalla revisione centralizzata. Dei 9 pazienti, tutti maschi, età media e mediana 12 anni 7 mesi (range 9-16) 3 erano in stadio IA, 3 in stadio IIA e 3 in stadio IIIA. I 4 pazienti diagnosticati prima del 2011, trattati secondo i protocolli AIEOP in uso (LH 2004 e MH 89) con chemioradioterapia, sono vivi in I RC. Dei 5 pazienti diagnosticati successivamente 2, stadio IIIA, trattati con il protocollo LH 2004, sono vivi in I RC. Gli altri 3 sono stati trattati secondo il protocollo EURONET-PHL-LP1: 1 paziente stadio II trattato con 3 cicli CVP è in I RC dopo oltre 36 mesi, gli altri 2 hanno presentato una recidiva locale dopo chirurgia (attualmente in II RC dopo chemioterapia con CVP) e il terzo recidiva locale e sottodiaframmatica 13 mesi dopo chemioterapia con CVP. Trattato con COPP/ABV+radioterapia ha presentato dopo 24 mesi ulteriore recidiva sopra e sottodiaframmatica.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza mostra prevalenza di PLH nettamente superiore all'atteso, preliminarmente non riconducibile a bias di selezione, che merita ulteriore approfondimento. Da confermare con casistica più ampia l'outcome con strategie terapeutiche a ridotta intensità.

P091

STUDIO RANDOMIZZATO SULLA RIDUZIONE DELLA TERAPIA DI "REINDUZIONE" NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A RISCHIO STANDARD: RISULTATI DEL TRIAL AIEOP-BFM ALL 2000

V. Conter¹, M.G. Valsecchi¹, A. Möricke², M. Arico¹, E. Barisoni¹, G. Basso¹, A. Biondi¹, F. Casale¹, G. Cazzaniga¹, F. Locatelli¹, L. Lo Nigro¹, C. Micalizzi¹, R. Parasole¹, A. Pession¹, C. Putti¹, C. Rizzari¹, N. Santoro¹, D. Silvestri¹, A.M. Testi¹, O. Ziino¹, M. Schrappe²

¹GdL AIEOP LLA; ²Trial Steering Committee (BFM ALL)

OBIETTIVI DELLO STUDIO: Valutare se una terapia di reinduzione meno intensa (Protocollo III) sia meno tossica e altrettanto efficace rispetto alla terapia di rein-

duzione tradizionale (Protocollo II) nella LLA SR.

METODI: I pazienti SR (non alto rischio alla diagnosi; malattia residua minima negativa al giorno +33 e +78), sono stati randomizzati a ricevere un Protocollo II (controllo) o un Protocollo III (sperimentale). Il trattamento sperimentale era più breve (29 vs 49 giorni), con una dose di desametasone ridotta del 30% e di vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide del 50% rispetto al braccio di controllo. L'outcome primario era la disease-free survival (DFS) per trattamento eseguito; la numerosità campionaria considerava un delta di non inferiorità del 4% (differenza assoluta a 4 anni).

RISULTATI: Dei 4741 pazienti arruolati dal 07/2000 al 06/2006 nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2000, 1164 pazienti SR sono stati randomizzati a ricevere il Protocollo II (N=579) o il Protocollo III (N=584); il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (95% a una coda) per la differenza di DFS a 4 anni è -6.4%, al di fuori del range di non inferiorità. La DFS a 4 anni è stata rispettivamente del 95.8%(0.8) e del 91.8(1.1) (p=0.04); l'incidenza di ricaduta a 4 anni del 3.2% (0.7) e 6.3% (1.0), (p=0.09); l'incidenza di mortalità in remissione e di infezioni di grado III/IV sovrapponibile.

CONCLUSIONI: La riduzione dell'intensità della terapia di reinduzione nei pazienti a prognosi più favorevole è risultata problematica poiché associata a una maggior incidenza di ricadute e ad una minore DFS.

P092

DEFINIZIONE MOLECOLARE DELLA REMISSIONE COMPLETA NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

V. Conter¹, M.G. Valsecchi¹, E. Barisoni¹, G. Basso¹, A. Biondi¹, F. Casale¹, G. Cazzaniga¹, F. Locatelli¹, L. Lo Nigro¹, C. Micalizzi¹, R. Parasole¹, A. Pession¹, C. Putti¹, C. Rizzari¹, N. Santoro¹, D. Silvestri¹, A.M. Testi¹, O. Ziino¹

GdL AIEOP LLA

OBIETTIVI DELLO STUDIO: Valutare se la determinazione della malattia residua minima (MRD) possa definire la remissione completa (RC) nella LLA con maggior precisione rispetto alla valutazione morfologica.

METODI: Nello Studio AIEOP-BFM ALL 2000 tutti i pazienti sono stati classificati alla fine della fase di Induzione della Remissione (Fase IA, giorno +33) sulla base della valutazione morfologica dell'aspirato midollare come in RC (M1=blasti <5%) o "No RC" (M2 se con blasti 5-24%; M3 se blasti ≥25%). La determinazione della MRD è stata eseguita nei pazienti con marcatori molecolari. La sopravvivenza libera da evento (EFS) è stata stimata considerando la classificazione morfologica e molecolare del midollo di fine fase IA.

RISULTATI: Dei 3652 pazienti valutati con MRD al giorno +33, 67 (1,6%) sono stati classificati come M2/M3 e trattati come "alto rischio"; 46 di essi e altri 88 classificati invece come M1 morfologicamente (totale 134; 3,7%) avevano un MRD ≥10-2 al giorno +33. L'EFS a 5 anni nei pazienti con MRD ≥10-2 al giorno +33 è stata del 43,4% nei 46 pazienti con midollo

M2/M3 e del 44,3% negli 88 pazienti con midollo M1 di cui 68 trattati come “alto rischio” per altri criteri clinici.

CONCLUSIONI: La determinazione della MRD consente di identificare una quota maggiore (3,7 vs 1,6%) di pazienti con prognosi sfavorevole, che possono essere definiti come in “No CR” alla fine della terapia di induzione e che possono beneficiare di trattamenti specifici. La valutazione molecolare appare quindi più sensibile e specifica rispetto alla valutazione morfologica.

P093

DUE CASI DI SARCOMA MIELOIDE CON TRASLOCAZIONE T(16;16) CBFA2T3-GLIS2

I. Castelli¹, G. Robustelli², T. Coliva¹, B. Buldini³, M. Pigazzi³, I. Picca¹, G.M. Ferrari¹, M. Marinoni², C. Rizzari¹

¹Clinica Pediatrica, Università Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Monza (MB); ²Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Filippo del Ponte, Varese; ³Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova, Padova, Italy

Il sarcoma mieloide consiste in una proliferazione extramidollare di blasti mieloidi, più o meno differenziati, che può manifestarsi sia isolatamente che in associazione a neoplasie mieloidi (LAM, MDS, LMC). La diagnosi è spesso difficoltosa per l'aspetto istologico simile ad altre patologie linfoproliferative (LNH o NK-L) o neoplasie solide senza un coinvolgimento midollare. Riportiamo la storia di due bambini con difficoltà alla deambulazione, dolore agli arti inferiori, in uno dei due progredito fino alla paralisi flaccida, e massa lombosacrale con sviluppo intrarachideo. Nel primo paziente, la ricerca di marcatori tumorali risultava negativa mentre l'aspirato e la biopsia midollare rivelavano un'invasione monomorfa (98%) di mieloblasti con immunofenotipo CD41+/CD61+/CD117+/CD33+/CD34+/CD56+/MPO- e traslocazione t(16;16) CBFA2T3-GLIS2. Nel secondo caso, l'esame istologico della biopsia a cielo aperto della massa risultava compatibile con un sarcoma indifferenziato mentre l'aspirato midollare era morfologicamente negativo. L'analisi citofluorimetrica e molecolare del midollo ha successivamente evidenziato la presenza submicroscopica di blasti di tipo mieloide (CD56+/CD33+/CD34+/CD117+/CD45+/CD31+/D68-/MPO-) con traslocazione t(16;16)CBFA2T3-GLIS2 consentendo la conferma della diagnosi di sarcoma mieloide. Entrambi i pazienti sono stati trattati con uno schema di terapia per LMA (AIEOP-LAM 2013). Il trattamento chemioterapico ha consentito una rapida regressione della sintomatologia dolorosa ed un'inversione dell'impotenza funzionale associata. Questi due casi di sarcoma mieloide con riarrangiamento CBFA2T3-GLIS2, notoriamente associato a prognosi sfavorevole, rappresentano un evento piuttosto raro e meritevole di approfondimento. L'identificazione del trascritto è risultata essenziale nel confermare l'ipotesi diagnostica ed indirizzare il trattamento; tale strategia potrebbe risultare di aiuto in casi con manifestazioni cliniche simili e difficoltà di inquadramento diagnostico.

P094

TRAPIANTO DI CELLULE EMPOIETICHE DA DONATORE HLA APLOIDENTICO SEGUITO DA INFUSIONE DI LINFOCITI T-TRASDOTTI CON IL GENE SUICIDA DELLA CASPASI 9 INDUCIBILE IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA ACUTA

M. Algeri, P. Merli, D. Pagliara, G. Li Pira, L.P. Brescia, G.M. Milano, V. Bertaina, F. Galaverna, V. Cirillo, A. Bertaina, F. Locatelli

Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE: Il trapianto aploidentico di cellule emopoietiche (aplo-TCSE) dopo selezione negativa dei linfociti T rappresenta una valida alternativa terapeutica per consolidare la remissione nei pazienti affetti da emopatie maligne. Quale ulteriore implementazione di questo approccio, abbiamo valutato la sicurezza e l'efficacia dell'infusione post-trapianto di T-linfociti trasdotti con il gene suicida della caspasi 9 inducibile (BPX-501).

PAZIENTI E METODI: 43 pazienti (età mediana 6.6 anni, range 0.9-17.9) affetti da leucemia acuta in prima o seconda remissione completa (28 LLA, 15 LMA) sono stati sottoposti ad aplo-TCSE dopo TCR T-deplezione.

RISULTATI: L'infusione di BPX-501 (1x10 cellule/kg) è avvenuta ad una mediana di 16 giorni dal TCSE. Queste cellule si sono dimostrate espandersi *in vivo* e persistere nel tempo. L'incidenza cumulativa di GvHD acuta e cronica è stata del 30.2% e 9.4%. Per comparsa di GvHD cutanea steroide-resistente di grado II, in due pazienti si è resa necessaria l'attivazione del gene suicida, che ha determinato completa risoluzione della sintomatologia nelle 24 ore seguenti. L'incidenza cumulativa di ricaduta e mortalità trapianto-correlata è stata del 14.9% e 4.1%, rispettivamente. Con un follow-up mediano di 8 mesi (range 2 -25), la probabilità di sopravvivenza è dell'85.7%, con una sopravvivenza libera da malattia dell'81%.

CONCLUSIONI: L'infusione di linfociti T BPX-501 in pazienti pediatrici con leucemia acuta è sicura e determina una bassa incidenza di mortalità trapianto-correlata e GvHD cronica. Inoltre, per quanto il tempo mediano di osservazione sia limitato, l'incidenza cumulativa di ricaduta è promettente e suggerisce un potente effetto anti-leucemico di queste cellule.

P095

STUDIO PRELIMINARE SUI PARAMETRI SEMIQUANTITATIVI DELLA PET ESEGUITA ALL'ESORDIO E DOPO IL IV CICLO CHEMIOTERAPICO NEI LINFOMI DI HODGKIN TRATTATI SECONDO IL PROTOCOLLO AIEOP-LH-2004

D. Massano¹, A. Todesco¹, A. Zanella², L. Antonazzo¹, L. Mussolin³, E. Carraro¹, E. Opocher¹, E. Viscardi¹,

M. Pierobon¹, M.C. Affinita¹, G. Bisogno¹,
M.C. Putti¹, G. Basso¹, M. Pillon¹, P. Zucchetta²

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova, Azienda Ospedaliera, Università di Padova; ²Servizio di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera, Università di Padova; ³Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova, Azienda Ospedaliera, Università di Padova; Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, Italy

Il lavoro di Hussien AE (Cancer, 2015) ha per primo studiato come alcuni parametri semiquantitativi della PET, quali il Metabolic Tumor Volume (MTV) e il Total Lesion Glycolysis (TLG), oltre al Standard Uptake Value (SUV)max e al SUVpeak, sono correlati alla risposta clinica in pazienti adulti trattati per Linfoma di Hodgkin (LH). Il nostro studio ha valutato gli stessi parametri del lavoro sopracitato nel predire la risposta clinica in pazienti pediatrici con LH. Pertanto abbiamo rianalizzato le immagini PET eseguite all'esordio (PET-0) o dopo il quarto ciclo chemioterapico (PET-4) di 47 pazienti trattati secondo il protocollo AIEOP-LH-2004 nel gruppo terapeutico (GT)-1 (n=4), nel GT-2 (n=8) oppure nel GT-3 (n=35). Al termine del follow-up, durato in media 44 mesi, l'85% dei pazienti era in remissione completa (RC). I 6 pazienti refrattari al trattamento o recidivati (NR) avevano tutti un istotipo scleronodulare ed erano stati trattati secondo il GT-3. La PET-4 è risultata negativa in 34 pazienti, di questi 2 sono recidivati. Dei 13 pazienti in cui la PET-4 era positiva, 4 sono stati NR. I pazienti che hanno mantenuto una RC hanno minor carico di malattia all'esordio (minor MTV e TLG) e minor TLG alla PET-4. La variazione di MTV e TLG è stata maggiore per il gruppo NR perché avevano una malattia più estesa all'esordio (Tabella 1). In conclusione il MTV e il TLG sono due parametri che potrebbero predire la risposta al trattamento. Questi risultati preliminari potranno essere confermati in uno studio prospettico e con una casistica più ampia.

Tabella 1.

	PET-0			PET-4			ΔPET (n PET-4 - PET-0)			ΔPET / PET-0		
	RC	NR	p*	RC	NR	p*	RC	NR	p*	RC	NR	p*
SUV _{max}	12,2	14,8	0,26	8,32	3,03	0,08	-10,9	-11,7	0,95	-88%	-80%	0,09
SUV _{peak}	8,4	10,1	0,49	6,82	2,03	0,05	-7,6	-8,1	0,75	-89%	-77%	0,05
MTV	127,4	223,3	0,03	1,71	1,64	0,98	-125,7	-221,6	0,88	-94%	-99%	0,06
TLG	613,9	891,5	0,04	5,15	9,29	0,04	-608,7	-882,2	0,84	-96%	-99%	0,07

PET-0 = PET eseguita all'esordio
PET-4 = PET eseguita dopo 4 cicli chemioterapici
RC = remissione completa
NR = non rispondente
Δ = differenza con test di Mann-Whitney
SUV = Standard Uptake Value
MTV = Metabolic Tumor Volume
TLG = Total Lesion Glycolysis

P096

LIVELLI DI VITAMINA D E DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN PAZIENTI OFF-THERAPY PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA

P. Muggeo¹, M. Del Vecchio², R.M. Daniele¹,
C. Novielli¹, T. Perillo¹, R. Koronica¹, P. Giordano²,
M.F. Faienza², N. Santoro¹

¹UOC Oncoematologia ed Ematoogia Oncologica Pediatrica, AOUC Policlinico, Bari; ²UO Pediatria "B. Trambusti", AOUC Policlinico, Bari, Italy

La vitamina D svolge un ruolo cruciale nel metabolismo osseo, ampiamente studiata in pazienti oncoematologici che presentano un aumentato rischio di danno osseo. Negli ultimi anni è risultato emergente il ruolo della vitamina D nel regolare l'omeostasi endoteliale ed una sua carenza è stata correlata ad aumentato rischio di disfunzione endoteliale e successiva malattia cardiovascolare in pazienti adulti. Abbiamo valutato i livelli di vit D e la eventuale correlazione esistente tra questi e differenti marcatori di disfunzione endoteliale (biomateriali e cardiovascolari) in pazienti off-therapy per LLA infantile. Abbiamo studiato 53 pazienti (19 M) età media 9.7 ± 4.1 anni (4.2–19.4), off-therapy per LLA da 28,2 mesi (4–102 m). Sono stati valutati i parametri auxologici (circonferenza addominale, BMI, PA), biochimici (glicemia, insulinemia, HOMA-index, assetto lipidico, PCR). I livelli di vit D sono stati valutati in relazione a biomarcatori emostatici (adiponectina, HMW-adiponectina, TAT, ET-1, fibrinogeno, D-dimeri, wWFAg) e parametri ecografici cardiovascolari (in particolare C-IMT, carotid intima-media thickness). Abbiamo classificato i pazienti in base ai livelli di vit D: <20 ng/ml e ≥ 20 ng/ml, secondo linee guida riportate in letteratura. 34/53 pz avevano livelli di vit D <20 ng/ml. Nei pazienti con vit D <20 ng/ml il C-IMT medio è risultato statisticamente superiore rispetto ai pazienti con livelli di vit D ≥ 20 ng/ml (4.8 ± 0.6 mm vs 4.3 ± 0.6 mm, $p=0.023$). Considerato l'aumentato rischio cardiovascolare di questi pazienti, sarebbe da considerare la supplementazione di Vit D anche per regolare l'omeostasi endoteliale e ridurre il rischio cardiovascolare nella vita adulta.

P097

LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA IN DUE PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA E MUTAZIONE IN ETEROZIGOSI DEL GENE PRF1

R. Koronica, P. Muggeo, G. Arcamone, R.M. Daniele,
F. De Leonardis, M. Grassi, B. Martire, N. Santoro

UOC Oncoematologia ed Ematoogia Oncologica Pediatrica, AOUC Policlinico, Bari, Italy

Il deficit congenito di perforina rappresenta una rara causa di disregolazione immunologica, che si può manifestare con quadri clinici di attivazione macrofagica di diversa entità. Fino al 10% della popolazione caucasica risulta essere portatrice della mutazione A91V, mentre la prevalenza in omozigosi si attesta intorno allo 0,16%. La presentazione clinica acuta è infrequente in caso di eterozigosi A91V. E' stata riportata una probabile associazione del polimorfismo di A91V con neoplasie, quali linfomi e leucemie infantili. E' stato inoltre riportato il ruolo del polimorfismo A91V nel condizionare un'alterata funzione della perforina con diversa espressività clinica. Segnaliamo

due pazienti (1M/1F, età 12 e 15 anni) con sindrome da attivazione macrofagica (febbre intrattabile, pancitopenia, ipertrigliceridemia, iperferritinemia, coagulopatia e splenomegalia) all'esordio di LLA, nei quali lo studio genetico del deficit di perforina ha permesso di evidenziare la eterozigosi A91V. L'agoaspirato midollare ha permesso di porre diagnosi di leucemia linfoblastica acuta, con immagini riconducibili ad emofagocitosi riscontrate in uno dei due casi. Le condizioni cliniche critiche dei pazienti hanno imposto la gestione clinica in urgenza dell'attivazione macrofagica, ancor prima del trattamento della LLA secondo protocollo AIEOP LLA 2009, con risoluzione della sintomatologia e remissione di malattia. La presenza di polimorfismo di A91V anche in eterozigosi determina una condizione di "perforinopatia" che si slatentizza in quadri clinici critici potendo mascherare la diagnosi della patologia sottostante, e causare ritardo diagnostico e trattamento inadeguato. Riconoscere tale condizione è utile al fine di interpretare e gestire tempestivamente la patologia di base e le critiche manifestazioni cliniche di attivazione macrofagica.

P098

STUDIO MORFOLOGICO, CITOFUORIMETRICO, CITOGNETICO E MOLECOLARE DELLE LEUCEMIE LINFOBLASTICHE ACUTE B MATURE DELL'ETÀ PEDIATRICA ED IDENTIFICAZIONE DI UN SUBSET C-MYC NEGATIVO

E. Munaretto¹, B. Buldini¹, E. Carraro¹, P. Scarparo¹, L. Mussolin^{1,2}, G. Viola¹, A. Leszl¹, M. Pigazzi^{1,2}, S. Francescato¹, S. Disaro¹, B. Michielotto¹, K. Polato¹, L. Vinti³, C. Micalizzi⁴, M.C. Putti¹, S. Buffardi⁵, A. Sala⁶, M. Piglione⁷, M.L. Moleti⁸, N. Santoro⁹, M. Zecca¹⁰, V. Conter⁶, F. Locatelli^{3,11}, M. Pillon¹, G. Basso¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova;

²Istituto di Ricerca Pediatrica, Fondazione Città della Speranza, Padova; ³IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴Ematologia Pediatrica Istituto

Giannina Gaslini, Genova; ⁵Oncologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausillipon, Napoli; ⁶Clinica

Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza (MB); ⁷Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale

Infantile Regina Margherita, Torino; ⁸Oncoematologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, Università La

Sapienza, Roma; ⁹Oncoematologia Pediatrica, Policlinico di Bari; ¹⁰Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; ¹¹Università degli

Studi di Pavia, Italy

INTRODUZIONE: La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) B matura è definita dall'espressione delle immunoglobuline di superficie con restrizione monoclonale per le catene leggere; è caratterizzata da riarrangiamenti dell'oncogene c-myc e da morfologia FAB-L3. Sono tuttavia descritti casi privi di riarrangiamento di c-myc e/o morfologia L3. Scopo primario dello stu-

dio è la caratterizzazione morfologica, citogenetica ed immunofenotipica (in termini di espressione antigenica e di % di cellule in fase S del ciclo cellulare) delle LLA B mature.

METODI: Sono stati analizzati 103 pazienti con esordio tra agosto 2000 e luglio 2016 nei centri AIEOP (77 maschi, 26 femmine, età mediana 8.4 anni): 72 presentano riarrangiamento di c-myc sul cromosoma 8 regione q22 (t(8;14), t(2;8) o t(8;22)), rilevato con tecniche di citogenetica classica o di biologia molecolare. È stato identificato inoltre un subset di 31 pazienti c-myc negativo.

RISULTATI: La morfologia FAB non-L3 è significativamente associata all'assenza di c-myc (p 0.0003). I pazienti c-myc+ presentano una % di cellule in fase S significativamente superiore (p 0.0069) ed un preciso profilo immunofenotipico: CD20+ (p 0.0019), CD24+ (p 0.0011), CD52+ (p 0.02), CD34- (p 0.007), CD58- (p<0.001), CD66c- (p 0.008), CD44- (p 0.03). L'analisi citogenetica ha evidenziato, tra i c-myc-, due casi con traslocazione (1;19), una t(9;11) e due cariotipi complessi (Figura 1).

CONCLUSIONI: Questo studio ha permesso una caratterizzazione delle LLA B mature pediatriche e l'identificazione di un subset c-myc- con caratteristiche morfologiche, genetiche, proliferative e immunofenotipiche più simili alle LLA a precursori B e che potrebbe, pertanto, beneficiare dei medesimi protocolli terapeutici.

Figura 1.

P099

L'EMOTIVITÀ ESPRESSA: EDUCAZIONE RAZIONALE EMOTIVA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

B. Fiore, S. Ladogana, C. Ricciardi

Ospedale IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, Unità Operativa Pediatria Oncoematologica, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

La malattia produce un'alterazione nell'organizzazione familiare e l'intera famiglia si trova in una situazione critica complessa. Di qui la necessità di un'assistenza globale che rispetti la diade madre - bambino o meglio bambino-genitore e tenga presente che la madre vive in simbiosi con suo figlio i disagi e le implicanze psicologiche della malattia e dell'ospedalizzazione. Solo venendo a contatto con la realtà familiare si è in grado di capire come la sofferenza, il dolore e la malattia, incidono sulle emozioni e sui processi relazionali. La rilevazione della EE (emotività espressa) tramite l'utilizzo di orologi emotivi posizionati sui letti dei pazienti funge da indicatore dell'intensità della risposta emotiva del paziente e del familiare (Figura 1).

Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza
Opera di San Pio da Pietrelcina
Reperto di Pediatria Oncoematologica
OSPEDALE
Istituto di Ricovero e Cura Carattere Scientifico
Viale Cappuccini - San Giovanni Rotondo (FG)

DATI PAZIENTE	
COGNOME	NOME
INFERMIERE	
EMOZIONI PAZIENTE	DATI E OROLOGIO DI RICONO
ANIMA	
SENZA	
ANIMA	
DISVISTO	
NOIA	
TRISTEZZA	
EMOZIONI GENITORE	SEMPRE OROLOGIO DI RICONO
ANIMA	
SENZA	
ANIMA	
DISVISTO	
NOIA	
TRISTEZZA	
NOTE	

Figura 1.

L'educazione Razionale - Emotiva è una procedura psicoeducativa che mira a educare (adulto o bambino)

ad affrontare le proprie emozioni disfunzionali imparando a utilizzare e potenziare la propria capacità di pensare in modo costruttivo e razionale, identificando le emozioni in modo corretto, collegandole al proprio stato interiore, apprendendo le modalità di trasformazione dei pensieri dannosi e quindi trasformando il proprio stile esplicativo, si delinea così la prima proposizione: chi si educa cambia e chi cambia vive un processo educativo. La prevenzione che così viene attuata è sia primaria, poiché si interviene prima che si manifesti qualsiasi forma di disagio, sia di tipo secondario, poiché si agisce sulle prime manifestazioni di disagio, ma prima che questo sia strutturato in un quadro psicopatologico conclamato.

P100

IL MIO SGUARDO@FUOCO, LABORATORIO INTENSIVO DI FOTOGRAFIA PARTECIPATIVA IN UNA STRUTTURA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

G. Cammara¹, G. Serio², T. Dimarco¹, F. Picone¹, M. Ciaramitaro¹, P. Guadagna³, R. Taormina⁴, P. D'Angelo⁴

¹U.O.C. Dipendenze Patologiche ASP PA;

²Dipartimento Salute Mentale, DP e NPIA ASP PA;

³Associazione A.S.L.T.I.-Liberi di Crescere Onlus;

⁴U.O.C. di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Pediatrico, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

INTRODUZIONE: L'adolescente con neoplasia ematologica è sottoposto a significativi cambiamenti nello stile di vita. Le fisiologiche difficoltà nella percezione del sé e nella ricerca di un'identità durante la fase adolescenziale, sono rese più complesse dalla condizione malattia. Al fine di accoglierne i bisogni abbiamo sperimentato "Il mio sguardo@fuoco", un laboratorio orientato a costruire una visione più consapevole di sé, attraverso il linguaggio artistico come mezzo di auto-esplorazione.

MATERIALI E METODI: Metodologia di tipo attivo-esperienziale: ciascun partecipante si è messo in gioco sperimentando gli aspetti psico-affettivo-emozionali, insiti nel lavoro con la propria immagine, interna ed esterna. Il lavoro con l'immagine prodotta dallo smartphone, diversamente dal canale convenzionale della parola, diventa un'esperienza, immediata, ludica ma sufficientemente forte, per affinare l'ascolto emotivo, la funzione immaginativa e il racconto di sé. Lo studio ha previsto anche, un'azione di sostegno destinata ai genitori dei partecipanti, con un percorso di autonarrazione attraverso il "racconto-foto biografico". Il progetto pilota ha previsto la partecipazione di 4 ragazzi, impegnati in 5 incontri, mentre il lavoro con i genitori ha previsto 3 incontri.

RISULTATI E CONCLUSIONI: Sono stati raggiunti obiettivi legati alla capacità dei ragazzi di ascoltarsi e di riconoscere i propri bisogni; l'esperienza ha favorito l'integrazione e lo sviluppo delle capacità relazionali e la scoperta di nuovi significati della malattia. Lo spazio destinato ai genitori, ha permesso un inter-

vento di rimotivazione e recupero del senso di progettualità attraverso uno spostamento verso la propria storia personale nelle diverse fasi del ciclo vitale, anche antecedenti alla malattia.

P101

UN DECENNIO DI RICERCA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: UNA REVISIONE DI CLINICALTRIALS.GOV

E. Marchesi¹, E. De Luna², N. Bertorello², C. Cagnazzo³

¹Italian Sarcoma Group, Bologna; ²SC Oncoematologia e centro trapianti, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Ospedaliero OIRM, Torino; ³Clinical Research Office, Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, IRCCS Candiolo, Candiolo (TO), Italy

RAZIONALE: Nonostante la forte attenzione delle agenzie regolatorie nei confronti delle patologie oncoematologiche pediatriche, l'interesse delle aziende farmaceutiche a sviluppare e studiare farmaci in questo ambito risulta essere ancora limitato. Con l'intento di esplorare il panorama della ricerca in pediatria è stata condotta un'analisi dei dati registrati in ClinicalTrial.gov

METODI: Sono stati estratti dati dal 2006 al 2016, selezionando gli studi oncoematologici interventistici pediatrici.

RISULTATI: Gli studi nella popolazione pediatrica rappresentano il 13.5% di tutti quelli oncologici; il 15.2% è specifico solo per l'età pediatrica, il 15.9% è di tipo profit. Gli studi indipendenti con farmaco costituiscono il 78.1% e sono prevalentemente di fase combinata I/II (30.6%) e di sola fase II (38.4%). Le patologie maggiormente rappresentate sono quelle ematologiche (28.4%), i tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (7.5%) ed i sarcomi (5.5%). Nel 60% degli studi farmacologici completati il report finale non risulta pubblicato nel registro e nel 55% dei casi l'aggiornamento non viene effettuato periodicamente. In Italia viene condotto meno del 5% di tutti gli studi.

CONCLUSIONI: Nonostante i bias di registrazione di Clinical.Trial.gov, questa revisione conferma come la ricerca in oncoematologica pediatrica rimanga limitata e prevalentemente di tipo indipendente. Data la rarità di suddette patologie nel bambino, la pubblicazione dei risultati nel registro riveste estrema importanza consentendo un approccio documentato alla ricerca e un maggior accesso pubblico alle informazioni che derivano dagli studi clinici. E' pertanto essenziale promuovere la consapevolezza del corretto utilizzo dei registri per migliorare la trasparenza nella ricerca e rafforzare il valore dei risultati.

P102

PROCEDURE ONCO-EMATOLOGICHE IN SEDO-ANALGESIA: FATTORI DI RISCHIO IN PAZIENTI DI ETÀ 0-5 ANNI

R. Capasso¹, F. Borrometi¹, L. Celentano¹, A. Pinto²

¹A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Dipartimento di

Oncologia Pediatrica, Servizio di Terapia del Dolore e Cure Palliative; ²*Servizio di Psiconcologia, Napoli, Italy*

INTRODUZIONE: Le procedure dolorose oncoematologiche rappresentano per il paziente/genitore un momento del percorso terapeutico dal forte impatto emotivo. La presente ricerca-intervento prende come riferimento studi in ambito pediatrico che descrivono i seguenti fattori individuali/contextuali che influenzano il disagio psicologico: paura del dolore, scarsa consapevolezza della situazione, comportamento dei genitori, ambiente ospedaliero (Smith *et al.*, 2008). Tali fattori integrano i modelli di rischio bio-psico-sociale (Kazak *et al.*, 2006) e di intensità di trattamento (Kazak *et al.*, 2012).

OBIETTIVI: Valutare in pazienti di età compresa fra 0-5 anni sottoposti a procedure onco-ematologiche (aspirato midollare, puntura lombare, biopsia ossea) l'influenza di fattori individuali/contextuali associati al grado di rischio bio-psico-sociale ed a livelli di intensità di trattamento sul disagio psicologico.

MATERIALI E METODI: L'indagine è stata condotta su un campione di N=70 pazienti (0-5 anni) suddiviso in base al tipo di patologia e alla fase di terapia attraverso i seguenti strumenti: 1) Osservazione comportamentale paziente/genitore nel pre, durante e post-procedura; 2) Indicatori individuali/contextuali ad hoc (ansia genitore, aspetti comportamentali e condizioni relative al setting ospedaliero); 3) Scheda di valutazione del rischio bio-psico-sociale (PAT-2.0, Kazak *et al.*, 2006) e intensità di trattamento (ITR-2.0, Kazak *et al.*, 2012). Data Analyses: Logistic Regression (SPSS-20).

RISULTATI: Dai dati emergono interazioni statisticamente significative fra determinati fattori individuali/contextuali (ansia genitore, assenza genitore in sala, attesa/digiuno, tipo procedura), alti livelli di intensità di trattamento e rischio bio-psico-sociale medio/alto nel predire agitazione pre/post procedurale del paziente (Tabella 1).

Tabella 1. Multi-variable associations of Indicatori individuali/contextuali, rischio bio-psico-sociale, intensità di trattamento with Agitazione pre-post procedurale del paziente (0-5).

Independent Variables	Agitazione pre-procedurale		Agitazione post-procedurale	
	OR	CI	OR	CI
<i>Indicatori individuali/contextuali</i>				
Assenza genitore in sala	4.327	2.112-8.002*	4.531	1.632-6.771*
Prima procedura	4.221	2.537-8.021*	3.871	1.561-7.793*
Attesa/digiuno > 2 ore	6.089	3.736-12.498**	4.901	2.792-8.873*
Tipo procedura (puntura lombare)	1.389	0.20-2.631	5.361	2.547-10.112*
Ansia genitore	6.472	3.569-12.512**	4.693	2.531-8.581*
<i>Rischio bio-psico-sociale (PAT score)</i>				
Medium	6.851	3.945-12.522**	5.845	2.412-10.467*
High	6.789	3.515-12.228**	6.204	3.101-12.234**
<i>Intensity of treatment (ITR)</i>				
Level 3	5.231	2.562-10.532*	5.378	2.555-10.679*
Level 4	6.745	3.015-12.043**	6.234	3.001-12.212**

* p < .05, ** p < .001

CONCLUSIONI: Le evidenze emerse hanno permesso di definire un intervento integrato finalizzato alla gestione dell'agitazione sia attraverso specifiche strategie farmacologiche (premedicazione) sia ricorrendo a Terapie Non Farmacologiche.

P103**L'ARTE DEL CURARE: MUSICOTERAPIA E BIODANZA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA**

G. Mascolo, F. Gerli, C. Canino, E. Procino, F. Camera, A. Pinto

P.O. Pausilipon, Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La malattia oncologica in età pediatrica modifica l'equilibrio psico-fisico, alterando la percezione del Sé. La cura richiede, pertanto, l'attivazione di percorsi tesi a sostenere il processo di integrazione mente-corpo. Il Servizio di Psicologia del P.O. Pausilipon ha attivato, in collaborazione con la Scuola in Ospedale, il progetto "L'arte del curare" proponendo discipline come la musicoterapia e la biodanza, al fine di accrescere la padronanza dei pazienti sulle sensazioni corporee e aprire nuovi canali di comunicazione.

METODOLOGIA: L'intervento psicologico è stato rivolto a 10 bambini dai 6 ai 15 anni presi in carico dal Servizio di Psicologia e ai rispettivi genitori. Prima dell'avvio del progetto è stata proposta una sessione di musicoterapia e biodanza per l'équipe (medici, infermieri e docenti della scuola in Ospedale). Le attività sono state realizzate in due incontri settimanali, uno di musicoterapia e uno di biodanza, con la presenza di un docente della scuola, due conduttori delle discipline e due collaboratori con funzioni di supporto.

RISULTATI E CONCLUSIONI: È stato osservato come le sessioni di musicoterapia e biodanza riducesse lo stress e l'ansia dei pazienti e migliorassero la qualità delle relazioni con i genitori. L'utilizzo del codice corporeo e sonoro-musicale ha facilitato il contatto con le emozioni e la condivisione delle stesse nelle relazioni parentali. Attraverso una verbalizzazione finale ad ogni sessione sono state analizzate le dinamiche relazionali emerse, attribuendo senso al lavoro.

P104**PAZIENTI ONCOLOGICI PEDIATRICI ALLA RADIOTERAPIA. COLLOQUI PSICOLOGICI E GIOCOTERAPIA DI GRUPPO**

I. Murani, E. Volta, A. Pession, D. Scarponi

Unità Operativa Pediatria. Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna, Italy

Anche la radioterapia può essere vissuta dal bambino come un'esperienza traumatica, generando uno spettro di emozioni variabili: ansia, depressione e paura, comuni ad altri percorsi diagnostico-terapeutici in oncologia. I cambiamenti del sé e delle abitudini di vita quotidiana, legati ai percorsi di radiologia e radioterapia, vengono tenuti in considerazione mediante l'uso di colloqui psicologici clinici e sedute di giocoterapia, sia in Day Hospital che in reparto, con l'obiettivo di preparare i bambini a procedure/percorsi considerati poco o per nulla invasivi (tomografia computerizzata, risonanza magnetica, radioterapia). Abbiamo analizzato la

domanda di interventi psicologici (colloqui psicologici clinici e sedute di gioco terapia) fatta dai pazienti sottoposti a radioterapia, nel periodo 2015-2016. Il gruppo sperimentale è composto da 12 pazienti oncologici: 6 maschi (età media 9 anni) e 6 femmine (età media 12,3 anni), con simile distribuzione diagnostica. Tutti i pazienti sono stati analizzati attraverso le griglie di valutazione dell'ansia e dell'umore, stilati per l'età evolutiva. I dati raccolti rivelano, un andamento qualitativo della partecipazione alle sedute di psicoterapia sovrapponibile a quello mostrato da pazienti non candidati alla radioterapia; evidente è il cambiamento del numero delle richieste avanzate dai soggetti sottoposti alla radioterapia nel periodo pre/post radioterapia, diversamente dai soggetti non irradiati. La radioterapia provoca una variazione del trend della partecipazione agli spazi di psicoterapia da parte dei pazienti: minore domanda ai servizi di psicologia nel post-radioterapia. Notando, inoltre, una significativa differenza legata al genere: i pazienti di sesso femminile esprimono una maggiore costanza nell'accesso ai servizi di psicologia anche nel periodo post-radioterapia.

P105**IL SERVIZIO CIVILE NAZIONALE IN OSPEDALE: I LABORATORI CREATI PER IL PAZIENTE**

A. Grieco, G. Tolleretti, R. Astarita, M. Cuofano, R. Capasso

A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psiconcologia, Federazione Associazioni Volontariato Oncologia (F.A.V.O.), Associazione Campana Do.NO, Dolore-NO, Napoli, Italy

INTRODUZIONE: Presso il Dipartimento di Oncologia Pediatrica dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon di Napoli, all'interno del Servizio di Psiconcologia e in collaborazione con il Servizio Civile Nazionale (Associazione Campana Do.NO, Dolore-NO), è attivo il progetto "Una rete per il malato oncologico: riabilitazione, orientamento e accompagnamento ai servizi".

OBIETTIVI: Il presente progetto si propone di realizzare, in accordo con il servizio di Psiconcologia, uno spazio creativo per lo sviluppo del benessere del paziente/famiglia durante le diverse fasi del percorso di cura, integrando l'attività dell'équipe.

METODI: Il progetto è svolto da quattro volontari all'interno dei reparti di Day Hospital (DH) e Oncologia. Il lavoro viene organizzato partendo dalla verifica dell'utenza giornaliera, tenendo conto della fascia d'età e delle eventuali problematiche presenti. Dopo un primo momento di accoglienza dei pazienti all'interno degli spazi prestabiliti, vengono avviate attività ludico-espressive con valenza psicologica-riabilitativa, individuali o di gruppo, utilizzando diversi strumenti tra cui disegno, giochi strutturati, osservazione. Tali attività sono monitorate con resoconti e database.

RISULTATI: Da Novembre 2016 sono stati coinvolti N=120 pazienti (85 in DH; 35 in Oncologia). Le

attività svolte hanno favorito: la partecipazione dei pazienti e talvolta dei genitori; la capacità di espressione in pazienti con difficoltà relazionali; la socializzazione all'interno dei reparti; la condivisione dei vissuti di malattia.

CONCLUSIONI: Le evidenze emerse hanno permesso di strutturare 4 laboratori con valenza psicoeducativa, a cadenza settimanale, finalizzati a stimolare le risorse cognitive ed emotive del paziente e ad accompagnarlo durante il percorso di cura. Pertanto sono stati attivati in DH il gruppo adolescenti e il cineforum, nel reparto di Oncologia il laboratorio di lettura e di pittura.

P106

“LETTURE IN CORSIA”: LABORATORIO DI LETTURA IN UN REPARTO DI ONCOLOGIA PEDIATRICA

R. Astarita, A. Grieco, G. Tolleretti, M. Cuofano, R. Capasso, A. Pinto

A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia pediatrica, Servizio di Psiconcologia, Federazione Associazioni Volontariato Oncologia (F.A.V.O.), Associazione Campana Do.NO, Dolore-NO, Napoli, Italy

INTRODUZIONE: Recenti studi dimostrano che la lettura ha un'influenza positiva dal punto di vista relazionale e cognitivo in quanto rafforza la relazione adulto-bambino e favorisce la comprensione del linguaggio (Council on Early Childhood, 2014). Presso il Dipartimento di Oncologia pediatrica dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon all'interno del Servizio di Psiconcologia è attivo il laboratorio di lettura rivolto al paziente/famiglia sostenuto dal Servizio Civile Nazionale.

OBIETTIVI: Con il presente laboratorio si intende, attraverso la lettura: creare l'abitudine all'ascolto, aumentare i tempi di attenzione, accrescere il desiderio di leggere; offrire uno spazio in cui sia possibile rinforzare le risorse; relazionarsi in maniera alternativa con i pazienti.

METODI: Nel reparto di Oncologia è stata organizzata una biblioteca suddividendo i libri per fasce d'età (0-3; 4-6; 7-10; 11-13; +14) e tipologia. Il laboratorio coinvolge circa 6 pazienti/famiglie per incontro settimanale e si articola in diverse fasi: reclutamento dei pazienti e scelta dei libri; predisposizione di un ambiente accogliente in cui viene posto un tappeto sul quale siederanno i partecipanti; avvio dell'attività con lettura ad alta voce e drammatizzazione dei personaggi; resoconto giornaliero delle dinamiche osservate.

RISULTATI: Tra i risultati osservati emerge che la lettura: stimola l'attenzione dei partecipanti; facilita l'espressione dei vissuti emotivi e di eventuali problemi relazionali; favorisce la capacità di rilassamento; offre ai genitori un modello di apprendimento e comunicazione.

CONCLUSIONI: I risultati suggeriscono la valutazione dell'andamento e dell'efficacia di tale attività attraverso strumenti ad hoc e interventi psicoeducativi, nonché la definizione di specifici spazi di lettura nei diversi reparti di cura.

P107

POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME: ESPERIENZA IN DIFFERENTI AMBITI PEDIATRICI PRESSO L'ISTITUTO G. GASLINI

M. Leoni, I. Gueli, C. Micalizzi, A. Garaventa, E. Verrina, F. Minoia, G. Morana, S. Giardino, E. Lanino, M. Faraci

Unità di Trapianto di Midollo, Dipartimento di Emato-Oncologia, Università degli Studi di Genova, Italy

INTRODUZIONE: La posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) è una complicanza descritta nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Scopo di questo studio è la descrizione della PRES nei bambini afferenti ai diversi settori dell'Istituto G. Gaslini.

MATERIALI E METODI: Studio retrospettivo dei pazienti PRES, confermata radiologicamente, nel periodo dal 1994 al 2016.

RISULTATI: Sono stati identificati 51 pazienti, età media 8,6 anni (3 mesi-23 anni). Di questi, 23 pazienti (45%) erano stati sottoposti a TCSE, 21 (41%) proveniva dal settore emato-oncologico (4 aplasie, 14 leucemie, 1 emofagocitosi secondaria, 2 tumori solidi), 5 (9,8%) dalla nefrologia (2 trapianti renali, 3 glomerulonefriti) e 2 (3,9%) dalla reumatologia (3,9%). Le terapie assunte al momento dell'esordio sono riassunte nella Tabella 1. La sintomatologia d'esordio era caratterizzata da crisi convulsive (72,5%), alterazioni dello stato di coscienza (21,5%), disturbi visivi (33,3%), cefalea (5,8%). 29 pazienti (56,8%) presentavano ipertensione arteriosa. 26 pazienti (50,9%) hanno necessitato di supporto intensivistico. La durata media del follow-up è stata 5,8 anni (1 mese - 20,3 anni). 14 pazienti (27,4%) sono deceduti per altre cause. 24 pazienti (50,9%) hanno presentato una completa risoluzione clinica e/o neuroradiologica, mentre in 10 pazienti (19,6%) sono residuati esiti a distanza (2 epilessie, 5 sclerosi temporali mesiali, 3 esiti di malacia).

Tabella 1.

	TCSE	EMATO-ONCOLOGIA	ALTRO
CSA		1	
STEROIDE		3	4
MTX-IT		1	
ASP		2	
ATRA		1	
MTX-HD		2	
TACROLIMUS			1
CSA + STEROIDE	20	4	1
MMF + STEROIDE	1		
STEROIDE + MTX-IT		1	
TACROLIMUS + STEROIDE	2		
MTX-IT + ASP		1	
MTX-IT + ALTRA TERAPIA		2	
ASP + ALTRA TERAPIA		1	
STEROIDE + MTX-IT + ASP		1	
ALTRA TERAPIA		1	1

CSA: ciclosporina; MMF: micofenolato mofetile; MTX-IT: metotrexato intratecale; ASP: asparagi masi; ATRA: acido retinoico tutto trans; MTX-HD: metotrexato ultra dosi.

CONCLUSIONI: Nella nostra esperienza la PRES in pediatria è più frequente nell'ambito del TCSE, ma

non è esclusivamente di pertinenza trapiantologica, riscontrandosi, seppur più raramente, anche in altri contesti. Nella maggior parte dei casi si risolve completamente ma sono possibili esiti a distanza.

P108

IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE IN ETÀ PEDIATRICA. FATTORI DI RISCHIO PSICOLOGICO E STRATEGIE DI PREVENZIONE PER I FRATELLI DONATORI

F. Gigli, W. Barberi, P. Di Carlo, C. Cartoni, A.M. Testi, M.L. Moleti, A.P. Iori

Azienda Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Sezione Ematologia, Roma; ISMA, Istituti di Santa Maria in Aquiro, Roma, Italy

Tra i grandi temi che richiedono un approfondimento in oncematologia pediatrica, una specifica attenzione va riservata alle difficoltà affrontate dai fratelli dei giovani pazienti, in particolare se candidati alla donazione di CSE. Quando un bambino si ammala, la sua salute diviene l'interesse primario dei familiari e dei medici che lo hanno in carico. Le fasi della cura sono impegnative, allontanano di casa il piccolo paziente per lunghi periodi e la famiglia deve fronteggiare una complessa riorganizzazione degli equilibri interni, riducendo il tempo dedicato agli altri figli, il cui accudimento è frequentemente delegato ad altre figure di riferimento. Questo lavoro intende soffermarsi in particolare sull'analisi dei fattori di rischio emotivo per i fratelli candidati alla donazione di CSE che, dopo essere stati costretti a vivere l'esperienza della malattia restando sullo sfondo, si trovano improvvisamente ed inevitabilmente alla ribalta, nel vortice di un'esperienza complessa e sconosciuta. Sarà, infatti, analizzata la necessità di mantenere attive delle costanti strategie di prevenzione, correlate con un adeguato percorso di informazione e sostegno dei fratelli donatori, sul cui contributo pesano enormi attese e responsabilità vitali. Difatti per le loro emozioni, talvolta dolorosamente trascurate, c'è meno tempo a disposizione e frequentemente vivono la richiesta di un'"adulità" precoce, mentre si trovano inevitabilmente esposti al tema della malattia e della sua incomprensibilità, al pericolo di sentirsi inadeguati o incapaci, alla paura di essere a loro volta danneggiati, alla responsabilità di "mantenere in vita" il fratello malato, vedendo assottigliarsi il proprio spazio vitale e facendo fatica a chiedere aiuto.

P109

PROBLEMI DI ATTENZIONE IN BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA A CONFRONTO CON COETANEI SANI

M. Tremolada, S. Bonichini, L. Taverna, G. Basso, M. Pillon

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione e Dipartimento della Salute della

Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova; Scienze della Formazione, Università Libera di Bolzano, Italy

Difficoltà nei compiti di attenzione legati ai tempi di reazione e alla velocità di processamento delle informazioni sono stati riscontrati nei bambini affetti da leucemia sia sottoposti a radioterapia sia a chemioterapia (Anderson *et al.*, 2004; Buizer *et al.*, 2005). E' stato condotto uno studio presso la Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova per indagare le conseguenze cognitive della leucemia sui bambini di età 6-10 anni durante la terapia al momento del re-inserimento scolastico, tramite una batteria di test computerizzati (KITAP, Zimmermann, Gondon & Fimm, 2002). Tali punteggi sono stati messi a confronto con quelli di un gruppo di coetanei sani, valutati presso le scuole primarie della stessa zona geografica di provenienza dei pazienti. I pazienti coinvolti sono stati 50 bambini affetti da LLA e LMA, con un'età media di 8.28 anni (DS=1.46), 26 femmine, 41 sottoposti a una terapia di tipo standard, 9 sottoposti a un ciclo più intenso per l'alto rischio. Una serie di analisi della varianza sono state svolte identificando come bambini più a rischio quelli tra i 6 e gli 8 anni, con una maggiore tossicità di terapia, con i maschi che commettono più errori, mentre le femmine più omissioni e con tempi di reazione più lunghi. Una serie di test t per campioni appaiati pazienti-coetanei sani dimostrano come i pazienti nelle prove di attenzione sostenute/divise e go-no go commettano maggiori omissioni/errori e presentino maggiori tempi di reazione, rendendo indispensabile un lavoro di rete con il territorio per colmare tali difficoltà.

P110

GRUPPO MAMME IN EMATOLOGIA PEDIATRICA: UN SOSTEGNO ALLA FAMIGLIA E AL BAMBINO

E. Pasquetto, G. Loss, C. Mecarelli, M.L. Moleti, A.M. Testi

Università Sapienza, Roma, Policlinico Umberto I, Dipartimento Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Divisione di Ematologia, Reparto di Oncoematologia Pediatrica, Roma, Italy

Nel percorso di cura del bambino oncematologico è importante che i trattamenti socio-riabilitativi non prescindano dalla collaborazione con la famiglia, ed in primis con la madre, Care giver abituale. Scopo del lavoro è valutare se l'utilizzo di un gruppo di Terapia Occupazionale con mamme di bambini ricoverati, che indaga sull'equilibrio delle tre aree occupazionali: Cura di Se, Produttività, e Tempo libero, possa rappresentare una risorsa, limitando il rischio dell'insorgenza di disturbi d'ansia e da stress che incidono sulla salute mentale della coppia madre-figlio. Nella nostra Unità di Oncoematologia Pediatrica, è stato strutturato un setting per un gruppo di mamme gestito da due terapisti occupazionali. Erano previsti due incontri settimanali in cui svolgere attività di vita quotidiana e/o creative scelte liberamente dai partecipanti. Hanno partecipato 13

mamme e 1 papà che in ogni incontro si relazionavano tra loro e con le terapisti mediante attività manuali e/o occupazioni finalizzate a pensare in maniera qualitativa ai bisogni della coppia genitore-bambino. Al tempo 0 e a due mesi dall'inizio sono stati valutati eventuali cambiamenti e al termine del percorso è stato distribuito un questionario, non validato, di gradimento ai partecipanti. Alla fine del percorso abbiamo osservato miglioramento dei livelli di stress e della gestione dell'ansia: secondo SF36 sono migliorate le aree: vitalità, salute mentale, attività sociali e ruolo emotivo e secondo COPM sono migliorate significativamente la percezione della performance e della soddisfazione. Dal questionario è emersa l'importanza della partecipazione al gruppo che ha consentito di sostenere meglio il figlio, instaurando una relazione più adeguata.

P111

UTILIZZO DI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-TNF- IN UNA BAMBINA CON DISPLASIA ECTODERMICA IPOIDROTICA ASSOCIATA AD IMMUNODEFICIENZA SOTTOPOSTA A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

D.U. De Rose¹, C. D'Ippolito², C. Gorio², V. Folsi¹, R. Razza¹, S. Paris¹, R.F. Schumacher², F. Porta²

¹Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia; ²UO di Oncoematologia Pediatrica, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

Descriviamo il caso di una nostra paziente affetta da displasia ectodermica ipoidrotica associata ad immunodeficienza primitiva (da mutazione del gene IKBA), sottoposta a trapianto di cellule staminali ematopoietiche da banca a 14 mesi di vita e ad ulteriore boost dopo un anno, con attecchimento 100% e normale ricostituzione immunologica. Dopo ulteriori 14 mesi comparivano diarrea intrattabile, febbre e calo ponderale. Gli esami microbiologici risultavano negativi; l'EGDS e la rettoscopia con biopsie non mostravano segni di GVHD intestinale. I B è una proteina inibitoria che lega il fattore di trascrizione NF- B impedendogli di migrare nel nucleo cellulare; una mutazione gain-of-function blocca NF- B, che a sua volta controlla l'integrità cellulare intestinale e l'interazione del sistema immunitario mucosale con la microflora. E' stato riportato come pazienti con deficit di NEMO (NF- B Essential Modulator) presentino una colite intrattabile dopo ricostituzione immunologica post-trapianto di cellule ematopoietiche; sono stati riportati risultati incoraggianti con Infliximab a dosi elevate. La nostra paziente presentava un'importante enteropatia protidodisperdente con sangue nelle feci e calprotectina elevata, necessitava di nutrizione parenterale e di infusioni di albumina ed IgEv ravvicinate. Si associavano episodi febbrili ricorrenti poco responsivi alla terapia antibiotica a rotazione. Si decise di iniziare trattamento con anti-TNF- : dapprima con Adalimumab e poi, per scarsa risposta, con Infliximab a dosi crescenti. Attualmente a distanza di 5 mesi la piccola presenta migliori condizioni gene-

rali, incremento ponderale con nutrizione parenterale notturna e formula elementare, non più febbre, alvo in miglioramento; viene ancora supportata con IgEV ed albumina ma con intervalli prolungati.

P112

COMITATO ACCESSI VASCOLARI. ESPERIENZA PRELIMINARE ALL'ISTITUTO G. GASLINI DI GENOVA

M. Conte, A. Dato, L. Montagnini, S. Avanzini, C. Zanaboni, M. Marasini, M. Bevilacqua, A.P. Satta, R. Norma, O. Vianello, R. Conforti, I. Baldelli, A.M. Urbano, G. Montobbio

Per il Comitato Accessi Vascolari (C.A.Va), Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

BACKGROUND: Il C.A.Va. istituito presso l'IGG è un organismo multidisciplinare e professionale nato per ottimizzare in termini di sicurezza, efficienza e costo-efficacia il percorso decisionale che porta all'impianto di un accesso vascolare centrale (cvc) e termina con la sua rimozione.

METODI: Il C.A.Va si avvale di un comitato direttivo con mansioni di coordinamento, supervisione formazione, gestione logistica e finanziaria delle risorse, monitoraggio clinico; di un team di impiantatori (4 medici+1 infermiera) di consulenti per la gestione delle complicanze e di un gruppo funzionale infermieristico esperto in cvc presente nei reparti. Un'infermiera dedicata ha compiti organizzativi (gestione richieste impianto e note operatorie) e di consulenza.

RISULTATI: Nel periodo 05.15-12.16, 427 cvc per via percutanea sono stati impiantati in 362 bambini. Il peso era <10 kg nel 24% dei casi e <20 Kg nel 32%. L'82% dei casi aveva una patologia oncologica. Dei 427 cvc, 165 erano PICC, 188 Broviac, 36 Midline, 23 Port, 9 da dialisi. 59 (13%) le complicanze (30 dislocamenti, 19 infettive, 8 trombotiche, 2 altro); In 45/59 (76%) è stato rimosso il cvc. L'incidenza delle complicanze è stata del 18% nel primo semestre e si è ridotta al 4% nell'ultimo semestre 2016. 378 le consulenze effettuate, il 30% per la scelta del cvc.

CONCLUSIONI: L'uso del cvc necessita di un team dedicato, nella nostra esperienza il C.A.Va ha consentito di uniformare le procedure, le tecniche di impianto, l'uso dei materiali, la formazione riducendo complicanze e costi gestionali nel rispetto della sicurezza del bambino.

P113

LO SGUARDO CHE CURA: APPLICAZIONE TERAPEUTICA DELL'INFANT OBSERVATION IN PSICO-ONCOLOGIA

E. Accornero, L. Carpino, D. Rizzi, A. Tolva, T. Mina, M. Zecca

Policlinico San Matteo, S.C. di Oncoematologia Pediatrica, Pavia, Italy

PREMESSA: Nel contesto ospedaliero la malattia grave influenza la relazione tra care-giver e bambino. La concentrazione sulla cura e il portato traumatico del contatto con la prognosi potenzialmente infausta, ostacola nella mente della madre l'attenzione agli aspetti creativi ed evolutivi del bambino. L'età preverbale o le condizioni di acuta sofferenza rischiano di rendere asfittica la relazione, iper-focalizzandola sulla cura del corpo malato. La sfida per lo Psico-oncologo consiste nel sostenere la speranza e la spinta vitale nella relazione genitore-bambino anche quando gli strumenti tradizionalmente a disposizione del terapeuta trovano poco spazio di applicabilità.

METODO: L'Infant Observation è una metodologia principalmente impiegata nella formazione degli Psicoterapeuti infantili (E. Bick, 1948), che consiste nell'osservazione partecipe della diade madre-bambino nei primi anni di vita: fondamentale è osservare senza agire, anche quando le pressioni emotive sono forti. Tale setting, in Oncoematologia Pediatrica, aiuta ad andare oltre l'evidente sofferenza fisica e a cogliere particolari vitali della vita emotiva del bambino, delicatamente restituiti al care-giver con piccoli commenti mirati, che ne orientano lo sguardo.

CONCLUSIONI: L'applicazione dell'Infant Observation da parte di terapeuti appositamente formati, permette, nel lavoro con bambini ospedalizzati, di dirigere l'attenzione genitoriale sugli aspetti "sani" del figlio e della relazione, riattivando un assetto interno di accudimento in cui vedere il bambino non solo come oggetto di cure, ma anche come soggetto pensante e in crescita. Riteniamo che questo intervento possa rivitalizzare l'interazione bambino-genitore, mobilitando energie sane nella relazione e strutturando un importante fattore di protezione per la mente del bambino.

P114

ENGRAFTMENT MATERNO: PRIMO CASO IN UNA BAMBINA AFFETTA DA DEFICIT DI ADENOSINA DEAMINASI

M. Comini¹, A. Lanfranchi¹, R. Baffelli¹, A. Beghin¹, F. Bolda¹, M. Zucchi¹, E. Soncini², L.D. Notarangelo², V. Lougaris³, A. Montanelli¹, A. Plebani³, F. Porta²

¹Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST-Spedali Civili, Brescia; ²U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST-Spedali Civili, Brescia; ³Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, ASST-Spedali Civili, Brescia, Italy

Il deficit di adenosina deaminasi (SCID-ADA) rappresenta il 10-15% delle SCID. La presenza di linfociti T materni circolanti (engraftment-materno) è presente in circa il 50% dei pazienti SCID, ad esclusione dei pazienti SCID-ADA in cui non è mai stata descritta. Presso il nostro centro viene inviata una bambina italia-

na di 3 mesi, nata da genitori non consanguinei, con una storia di frequenti bronchioliti, dermatiti, micosi, ipogammaglobulinemia, linfopenia (CD3+:171/mm³, CD3+/CD4+:158/mm³, CD3+/CD8+:8/mm³, CD19+:15,2/mm³, NK:110/mm³), risposta proliferativa alla CFSE e livello di immunoglobuline (IgG:439mg/dl, IgA:87mg/dl, IgM:57mg/dl) quasi normali. I tests di inquadramento diagnostico, eseguiti presso il nostro centro, hanno evidenziato: - engraftment materno con presenza del 79.3% di linfociti T materni; - alti valori di metaboliti tossici (AXP:1.573micromoli/mlRBC; dAXP:0,629micromoli/mlRBC, %dAXP:28.5); - attività enzimatica dell'ADA rilevante (0.54U/gHb) se paragonata a pazienti affetti da ADA (0.16U/gHb); - difetto genetico: p.Ser291Leu e p.Leu298Pro, non descritta in letteratura, mutazioni che hanno confermato la diagnosi di SCID-ADA. In attesa di trapianto, viene intrapresa terapia sostitutiva con PEG-ADA(30U/kg due volte/settimana) con downregolazione dell'engraftment da 79.3% a 9.2% e somministrazione di Ig(200mg/kg ogni due settimane). La bimba viene successivamente sottoposta a HSCT da donatore MUD HLA-identico dopo condizionamento a ridotta intensità. Il numero di cellule infuse è stato:14,29x10⁶CD34+/Kg e 69,47x10⁶CD3+/Kg. L'attecchimento ematologico si è evidenziato a +16gg e a +7mesi post HSCT la paziente presenta 100% di attecchimento di cellule del donatore. La risposta proliferativa alla CFSE comparabile ad un controllo sano e un dosaggio di ADA enzimatico non assente possono essere ascritti alla presenza di linfociti T materni. Solo la diagnosi molecolare ha dato l'inquadramento diagnostico definitivo.

P115

SVILUPPO TRAUMATICO E ADATTAMENTO POSITIVO NEI GENITORI DI BAMBINI IN TRATTAMENTO PER TUMORI SOLIDI

M. Montanaro¹, M. Cusinato², E. Viscardi¹, G. Bisogno¹, M. Pillon¹, E. Opocher¹, G. Basso¹, V. Calvo²

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università degli Studi di Padova; ²Dipartimento di Filosofia, Sociologia, Pedagogia e Psicologia Applicata (FISPPA), Università degli Studi di Padova, Italy

Diversi studi hanno dimostrato che il tumore in età pediatrica ha un forte impatto psicosociale sull'intero nucleo familiare. La nostra ricerca si propone di osservare eventuali differenze nei fattori psicosociali, relazionali e contestuali tra un gruppo di 30 genitori di bambini con tumore solido in trattamento (gruppo sperimentale=GS) presso il nostro Centro ed un gruppo appaiato sano di controllo (GC), per individuare quelli predittivi di un adattamento funzionale o disfunzionale alla malattia. Strumenti utilizzati: Experiences in Close Relationships-Revised questionnaire (ECR-R), Dyadic Adjustment Scale 4-item version (DAS-4), Multidimensional Scale of Perceived Social Support

(MSPSS), State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y) and Beck Depression Inventory (BDI), and – solo per i genitori del GS- Mini Mental Adjustment to Cancer Scale (Mini-MAC). I genitori del GS presentano punteggi significativamente più elevati nell'attaccamento evitante ($t=3.33$, $p=.002$), nell'ansia di stato ($t=3.44$, $p=.001$), nella depressione ($t=3.26$, $p=.002$) e più bassi nell'adattamento diadico ($t=-2.72$, $p=.009$) rispetto al GC. Il modello della path analysis mostra che il tipo di attaccamento, l'adattamento di coppia ed il supporto sociale percepito hanno influenze indirette significative su due stili di coping verso il cancro (impotenza, ansia/preoccupazione), che a loro volta influenzano l'adattamento psicologico dei genitori. I risultati suggeriscono la necessità di considerare il benessere e l'adattamento dei genitori durante il trattamento del tumore del figlio, includendo variabili mediche, psicosociali, relazionali, in modo da progettare interventi psicologici familiari efficaci, al fine di prevenire possibili esiti traumatici.

P116

PROFILASSI CON MICAFLUNGINA AD ALTE DOSI A GIORNI ALTERNI IN PAZIENTI EMATOLOGICI AD ALTO RISCHIO

N. Decembrino¹, M.D. Molinaro², S. De Gregori², F. Mangione³, S. Recupero¹, M. Zecca¹

¹Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; ²Farmacocinetica Clinica e Sperimentale, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; ³Cell Factory e Servizio di Microbiologia e Virologia, Pavia, Italy

PREMESSE: Nei pazienti ematologici ad alto rischio di infezioni fungine invasive (IFI) la profilassi ottimale è dibattuta. L'amfotericina B risulta nefrotossica; i triazoli per os hanno problemi di assorbimento, variabilità farmacocinetica (PK) inter/intra-individuale, interazioni farmacologiche con chemioterapici/immunosoppressori. La micafungina (MCF) ha un buon profilo di sicurezza, PK lineare, assenti interazioni farmacologiche.

OBIETTIVI: Verificare sicurezza ed efficacia della somministrazione profilattica di MCF, 3 volte a settimana, in pazienti ematologici ad alto rischio.

MATERIALI E METODI: 15 bambini (M/F 12/3, età mediana: 11.5 anni, range: 2-17) sottoposti a chemioterapia intensiva/ HSCT hanno ricevuto MCF 3-4 mg/kg in infusione e.v. di 1 ora, ogni 48-72 h. In spettrometria di massa sono state determinate concentrazione basale (C0) e di picco (Cmax) dopo ciascuna somministrazione e una curva farmacocinetica completa (AUC0-24h) dopo la terza somministrazione.

RISULTATI: Sulla base dei risultati di PK, l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) (media $\pm$ DS: 10.7 $\pm$ 2.2 h) era compresa tra 6.7 e 14.7 h; la Cmax variava da 4.61 a 28.7 mg/L (media $\pm$ DS: 13.3 $\pm$ 7.0 mg/L). Il peso corporeo influenzava l'esposizione sistemica di MCF (mg $\cdot$ h/L): MCF dose (mg/kg)/AUC0-24=0.19 $\cdot$ BW-0.55, $r=0.55$). Durante il trattamento nessun paziente ha sviluppato

infezioni breakthrough. Sette pazienti hanno manifestato transitorio aumento delle transaminasi (4 di grado 1 e 3 di grado 2 – CTCAE v4.0); nessuno ha dovuto interrompere il trattamento e la funzionalità epatica è ritornata normale in corso di terapia.

CONCLUSIONI: La somministrazione di MCF 3-4 mg/kg a giorni alterni potrebbe rappresentare una alternativa sicura e valida per la profilassi delle IFI, da convalidare all'interno di ampi studi prospettici.

P117

INFEZIONE DA TOXOPLASMA GONDII DOPO IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: NON DIMENTICHIAMO CHE ESISTE ANCORA

N. Decembrino¹, A. Comelli¹, F. Genco², A. Vitullo¹, S. Recupero¹, G. Giorgiani¹, V. Meroni^{2,3}, M. Zecca¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Unità di Parassitologia, Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ³Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Italy

INTRODUZIONE: La toxoplasmosi è una rara ma grave complicanza post trapianto (TCSE), con tasso di mortalità elevato e sequele spesso invalidanti. Per lo più è dovuta a riattivazione parassitaria in pazienti precedentemente infettati.

METODI: Analisi retrospettiva dei TCSE allogeneici eseguiti nell'unità di Oncoematologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia tra gennaio 2011 e dicembre 2015.

RISULTATI: Sono stati analizzati 187 pazienti, 28.8% toxo-IgG+ e 71.2% toxo-IgG-. Tra i donatori erano disponibili 152/187 sierologie: 23% erano toxo-IgG+ e 77% toxo-IgG-. I donatori non testati (18.7%, 35/187) provenivano soprattutto da registri internazionali. Le coppie a maggior rischio di infezione, D-/R+, erano il 21.7%. L'incidenza cumulativa è risultata 2.1% (4/187), il tasso di mortalità 50%. Dei 4 casi diagnosticati 2 erano toxoplasmosi disseminate (deceduti), una neuro-toxo e 1 corioretinite. Tutti i pazienti erano toxo-IgG+ pre TCSE; tre donatori erano toxo-IgG- (non disponibile una sierologia). La conta dei CD4+ era <100 mcl.

CONCLUSIONI: La sieropositività pre-TCSE è il fattore di rischio più importante per toxoplasmosi, specie se il donatore è sieronegativo. La sieroprevalenza nella nostra casistica è risultata elevata, verosimilmente per l'alto numero di pazienti provenienti dall'Est Europa. Per ottenere uno strumento diagnostico più efficiente, che consenta una terapia preemptiva, abbiamo introdotto uno screening basato sulla PCR. Ogni R+ con D- viene monitorato in PCR dal giorno del TCSE e regolarmente fino al recupero della popolazione linfocitaria CD4+. Nel prossimo futuro analizzeremo l'impatto di questa strategia di monitoraggio nel prevenire l'insorgenza di toxoplasmosi nei trapiantati a rischio elevato.

P118

PRENDERSI CURA: MUSICOTERAPIA E PSICO-LETTURA COME TERAPIE COMPLEMENTARI

O. Aledda, M.G. Corrias

Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione Ospedale Pediatrico Microcitico "Antonio Cao", Cagliari, Italy

PREMESSA: Quando la malattia si presenta in età evolutiva, si verifica un vero e proprio evento traumatico per il bambino/adolescente e tutto il sistema familiare, suscitando intensi significati psicologici destabilizzanti. Su tale presupposto si basa il progetto di Musica e Lettura...siamo parte della cura che vede integrate due terapie complementari: la Psico-Lettura e la Musicoterapia.

OBIETTIVI: Verificare se l'intervento delle due terapie complementari, orientate alla gestione del dolore psico-fisico associato alle procedure diagnostiche e terapeutiche, possa migliorare la compliance al progetto di cura.

PAZIENTI E METODOLOGIA: 15 pazienti dai 3 ai 12 anni con patologia emato/oncologica, in regime di day hospital e ricovero, prima, durante e dopo le procedure. Tempo di osservazione: un anno. L'intervento personalizzato considera: età del paziente, preferenze riguardanti musica e lettura, emergere di problematiche specifiche relative al percorso di cura e malattia, il paziente nel suo qui ed ora. Approcci utilizzati: musicoterapia, attiva e recettiva, basata principalmente sulla tecnica dell'improvvisazione musicale e della libera espressione emotiva; psico-lettura, che si avvale di letture scelte, traduttrici di immagini visive degli stati interiori, legati all'esperienza di malattia.

CONCLUSIONI: Musicoterapia e Psicolettura si sono rivelate strumenti di supporto e contenimento durante le procedure diagnostiche e terapeutiche. Si è potuto osservare: rilassamento psico-corporeo, riduzione della tonicità muscolare, respirazione più controllata, miglioramento dello stato dell'umore e della gestione di dolore, rabbia, ansie e paure. L'utilizzo di tali approcci non può prescindere da una terapeutica relazione di fiducia, costruita nel tempo con il paziente, fondamentale per migliorarne la compliance al progetto di cura.

P119

RUOLO DI SAMITAL® IN ETÀ PEDIATRICA. STUDIO DI FATTIBILITÀ IN BAMBINI AFFETTI O A RISCHIO DI MUCOSITE ORALE DA CHEMIO E/O RADIOTERAPIAD. Massano¹, M.C. Affinità¹, M. Pierobon¹, A. Paratella¹, G.L. De Salvo², G. Bisogno¹*¹UOC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova; ²UOS Sperimentazioni Cliniche, Biostatistica e Nucleo Ricerca Clinica, Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova, Italy*

SAMITAL® è un collutorio vegetale capace di prevenire e trattare la stomatite nell'adulto sottoposto a

radio o chemioterapia. Abbiamo effettuato uno studio di fattibilità, monocentrico, di fase I, con dose escalation con schema 3+3, in pazienti pediatrici affetti da stomatite (Gruppo A) o a rischio di svilupparla (Gruppo B) in seguito a trattamento radio o chemioterapico. Obiettivi principali sono stati identificare la dose appropriata e il profilo di sicurezza di SAMITAL®. Obiettivi secondari valutarne la palatabilità e la farmacocinetica. Il progetto è stato finanziato dal Ministero della Salute. Lo studio è stato proposto a 29 pazienti dal 24/02/16 al 30/11/16. Le caratteristiche dei 16 pazienti arruolati sono riportate in Tabella 1. Non sono stati registrati effetti avversi legati al composto. La dose escalation sarebbe stata possibile solo per la coorte del gruppo A fascia d'età >12 anni. La compliance media è stata 62±36%, significativamente maggiore nei pazienti di età >12 anni (p=0,04). La palatabilità è stata 4,9±1,9, uguale nelle diverse fasce d'età. La stomatite si è risolta in media in 9,7 giorni nei pazienti del gruppo A e non si è sviluppata nel 64% dei pazienti del gruppo B. Le analisi di farmacocinetica non hanno evidenziato assorbimento del composto. In conclusione SAMITAL® sembra avere un buon profilo di sicurezza. La difficoltà ad effettuare la dose escalation sembrerebbe dovuta alla bassa palatabilità che potrebbe aver influito sulla compliance. Una nuova formulazione più apprezzata dai pazienti e un nuovo trial controllato sarebbero necessari per valutare la reale efficacia del composto.

Tabella 1.

Paz ID	Patologia	Gruppo terapeutico	Fascia età	Sex	Palatabilità (0-10)	Compliance (%)	Stomatite in corso di trattamento
PD0201	Osteosarcoma	A	2	M	6	75	
PD0202	Linfoma di Burkitt	A	2	M	3,5	5	
PD0301	Osteosarcoma	A	3	F	3	100	
PD0302	Osteosarcoma	A	3	F	5	100	
PD0303	Linfoma di Burkitt	A	3	M	8	97	
PD0101	Sarcoma di Ewing	B	1	M	4	25	No
PD0102	Linfoma di Burkitt	B	1	F	5	5	Si
PD0201	Epatocarcinoma	B	2	M	5	40	No
PD0202	Linfoma di Burkitt	B	2	M	3	67	Si
PD0303	Linfoma anaplastico a grandi cellule	B	2	M	3,3	76	No
PD0301	Osteosarcoma	B	3	F	7	38	No
PD0302	Osteosarcoma	B	3	F	3,5	79	Si
PD0303	Tumore Osteoplastico edematoso	B	3	M	4	74	No
PD0304	Linfoma diffuso a grandi cellule B	B	3	F	7	100	No
PD0305	Tumore neuroectodermico primitivo	B	3	M	4	12	No
PD0306	Osteosarcoma	B	3	M	7	98	No

Fasce d'età: 1 = 3-6 anni; 2 = 6-12 anni; 3 = 12-18 anni

P120

IL COINVOLGIMENTO DELL'ÉQUIPE INFERMIERISTICA NEGLI STUDI SPERIMENTALI DI FASE I-II. ESPERIENZA DELL'UNITÀ DI ONCOLOGIA PEDIATRICA DELL'ISTITUTO G. GASLINI DI GENOVA

L. Amoroso, A. Garaventa, C. Manzitti, M. Conte, M. Nantron, O. Vianello, F.G. Naselli

UOC Oncologia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Il coinvolgimento dell'équipe infermieristica ha un ruolo importante nella presa in carico del paziente e della famiglia che partecipa a uno studio di fase I-II, dopo il fallimento della terapia di prima linea.

MATERIALI E METODI: Mediante un questiona-

rio strutturato con risposte a scelta multipla, in modo anonimo, è stata valutata la conoscenza degli infermieri circa l'obiettivo degli studi di fase I-II, il proprio ruolo e indagata l'interazione con le famiglie. Il questionario è stato proposto agli infermieri del day hospital, dell'assistenza domiciliare e del reparto di degenza.

RISULTATI: Dall'analisi dei 28 questionari è emerso che nel 81% dei casi gli infermieri hanno compreso l'obiettivo principale degli studi di fase I-II, partecipando in modo attivo. Nel 75% dei casi gli infermieri considerano interessante e parte del proprio lavoro quotidiano la partecipazione agli studi sperimentali. Per quanto riguarda il ritorno dalle famiglie è emerso che nel 70% dei casi la partecipazione a uno studio sperimentale è considerata una possibilità terapeutica per quella e altre famiglie, nel 71% dei casi le famiglie coinvolte sovrastimano i benefici e sottostimano i possibili effetti collaterali e solo nel 40% dei casi è chiaro che la partecipazione allo studio di fase I è importante per contribuire alla conoscenza ed al progresso nella cura delle patologie che aiuteranno altri pazienti.

CONCLUSIONI: Da questa analisi è emersa l'importanza del coinvolgimento degli infermieri nella procedura di consenso informato e nel processo di arruolamento dei pazienti in studi sperimentali. Un maggior coinvolgimento permetterebbe loro di meglio sostenere le famiglie.

P121

L'USO DELLE MEDICINE ALTERNATIVE E COMPLEMENTARI IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: LA REALTÀ DEI CENTRI AIEOP

L. Pomicino, G.A. Zanazzo, P. Muggeo, F. Melchionda, M. La Spina, R. Burnelli, M. Cellini, M. Petris, A. Barone, K. Perruccio, R. De Santis, S. Cesaro, R. Mura

IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste, Italy

Negli ultimi anni si è assistito ad una crescente attenzione per le terapie alternative e/o complementari, che si sono rapidamente moltiplicate e diversificate. Tuttavia, gli studi che si sono occupati di indagarne l'effettivo utilizzo sono limitati, soprattutto in ambito pediatrico. Obiettivo del presente lavoro è fornire una fotografia dell'effettivo impiego di queste metodiche nel contesto dei Centri AIEOP, indagandone non solo la diffusione ma anche le fonti attraverso cui vengono acquisite le informazioni rispetto a queste terapie, la condivisione o meno con i medici di riferimento del paziente, la valutazione di costi-benefici fatta dal genitore nonché l'eventuale associazione con la specifica fase del percorso attraversata. A tal fine, è stato costruito un questionario ad hoc che personale non medico ha provveduto a somministrare in forma anonima a tutte le famiglie afferenti ai diversi Centri in un periodo di tre mesi compreso fra settembre 2016 e marzo 2017. Alla proposta hanno aderito 12 Centri distribuiti in diverse regioni permettendo la raccolta, ad oggi, di 308 questionari e mettendo in luce non solo l'effettiva diffusione del ricorso a queste terapie ma anche la necessità di con-

frontarsi con personale medico rispetto a dubbi e perplessità sull'utilizzo della terapia in atto e di altre ad essa complementari. Questi ed altri aspetti saranno oggetto dell'analisi che seguirà.

P122

T-DEPLEZIONE IN VIVO CON CICLOFOSFAMIDE POST-TRAPIANTO E DEPLEZIONE EX VIVO CD3+/CD19+ NEL TRAPIANTO APOLOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE IN ETÀ PEDIATRICA

S. Giardino¹, A. Caroleo², I. Caviglia³, P. Terranova⁴, D. Di Martino¹, F. Sabatini⁵, M. Podestà⁵, M. Montera⁶, M. Rizzo⁶, M. Faraci¹, E. Lanino¹

¹Unità di Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche;

²Dipartimento di Pediatria; ³Unità di Malattie Infettive;

⁴Unità di Ematologia Clinica e Sperimentale;

⁵Laboratorio Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari;

⁶Immuno-Ematologia e Medicina Trasfusionale, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Allo stato attuale le principali strategie applicate al trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (aplo-TCSE) sono la T-deplezione *in vivo* con ciclofosfamide post-trapianto (PTCy) e la deplezione *ex vivo* CD3+/CD19+. Tuttavia, non è stata ancora dimostrata una maggiore efficacia di una rispetto all'altra.

PAZIENTI: La Tabella 1 sintetizza le caratteristiche dei trapianti aploidentici eseguiti presso l'Istituto Gaslini nel periodo Novembre 2012-Settembre 2016.

RISULTATI: L'attecchimento è stato raggiunto in 24/26 (92.3%) pazienti al giorno +15 (10-26) per PMN ed al giorno +17 (10-35) per le PLT con chimerismo completo in 22/26 (84.6%) pazienti. 4/12 pazienti del gruppo del gruppo-2 hanno rigettato (33.3%: 1 rigetto primario, 3 secondari), poi recuperati con secondo trapianto. Differenze significative sono state osservate per: (1) tempi di attecchimento piastrinico: più brevi nel gruppo-2 (12 vs 23 giorni, $p=0.005$); (2) GvHD acuta: 1 paziente (8.3%) nel gruppo-2 (grado 4), 7 (50%) nel gruppo-1 di cui 3 (21%) con grado 3-4 ($p=0.02$); (3) ricostituzione immunologica: livelli maggiori di CD3+CD8+ nel gruppo-1 a +120 ($p=0.03$) e +180 ($p=0.04$) giorni; (4) tempi di dimissione: più brevi nel gruppo-2 (23 vs 31 giorni, $p=0.003$). Tre pazienti hanno sviluppato GvHD-cronica (1 grado >2) nel gruppo-1 *versus* nessuno nel gruppo-2 ($p=0.08$). Il rischio cumulativo di riattivazione-CMV ha mostrato una tendenza di incidenza maggiore nel non depleto (72% vs 58%, $p=0.63$). Al follow-up di 11 (1-50) mesi, 6 pazienti risultano deceduti: 5/14 nel gruppo-PTCy (2-recidiva, 2-sepsi, 1-encefalite-HHV6); 1/12 nel gruppo-CD3+/CD19+-depleto (GvHD). Sebbene in assenza di significatività statistica, il gruppo-CD3+/CD19+-depleto ha mostrato: (1) maggiore sopravvivenza complessiva (OS) a 3-anni (85% [IC95%:0.33-0.97] vs 47% [IC95%:0.13-0.75], $p=0.14$); (2) minore mortalità-trapianto-correlata (TRM) a 3-anni (15% [IC95%:0.03-0.67] vs 37% [IC95%:0.12-0.83], $p=0.42$).

Considerando la patologia di base, OS è stata maggiore tra i pazienti affetti da patologie non-oncologiche (75% vs 53%, $p=0.68$).

CONCLUSIONI: Tale esperienza conferma che entrambe le piattaforme di aplo-TCSE sono potenzialmente efficaci in età pediatrica, con bassa incidenza di GvHD severa e TRM; la minore incidenza di GvHD acuta e cronica nel gruppo- CD3+/CD19+-depleto suggerisce tale metodica come preferibile nei pazienti affetti da patologie non maligne.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti e trapianti.[illegible]

P123

ALEMTUZUMAB NEL REGIME DI CONDIZIONAMENTO DEL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE IN BAMBINI AFFETTI DA PATOLOGIE NON MALIGNHE

S. Giardino¹, M. Schiavone², P. Terranova³,
D. Di Martino¹, M. Leoni², M. Faraci¹, E. Lanino¹

¹Unità di Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche; ²Clinica Pediatrica; ³Unità di Ematologia Clinica e Sperimentale, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Alemtuzumab (MoAb anti-CD52) utilizzato nel regime di condizionamento (RC) del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-TCSE) rappresenta una potenziale efficace profilassi del rigetto e della graft-versus-host disease (GvHD).

PAZIENTI E METODI: Dal 2000 al 2016, presso l'Istituto Gaslini 21 pazienti affetti da patologie non maligne sottoposti ad allo-TCSE hanno ricevuto alemtuzumab nel RC (uso off-label con approvazione del comitato etico regionale); in 12 (57%) si trattava di un secondo allo-TCSE eseguito dopo rigetto del precedente. Le caratteristiche di pazienti e trapianti sono riportate nella Tabella 1. La dose e i giorni di somministrazione di Alemtuzumab sono stati variabili in base a tipo di donatore, fonte di CSE e numero di trapianto. La somministrazione è stata precoce (ultima dose in G -6/-5: gruppo-1) in 4, intermedia (ultima dose in G -4: gruppo-2) in 7, tardiva (ultima dose in G -2/-3: gruppo-3) in 10 pazienti.

RISULTATI: L'attaccamento è stato raggiunto in 13 pazienti (62 %) con chimerismo completo. Tra questi, cinque (38.4%) hanno sviluppato GvHD acuta, di cui 2 (15.4%) di grado >2 , tre (23%) GvHD cronica (2 con score >2 , 15.4%). Otto pazienti (38%, 5 dopo secondo allo-TCSE) hanno rigettato (7 rigetti primari, 1 secondario), di cui 3/4 nel gruppo-1, 1/7 nel gruppo-2, 4/10 nel gruppo-3); 6 sono stati recuperati con un ulteriore allo-TCSE. Al follow-up di 43 mesi (1-132) dal trapianto, 3 pazienti (14.3%) sono deceduti per complicanze infettive in corso di rigetto.

CONCLUSIONI: La scarsa incidenza di GvHD di grado elevato suggerisce la potenzialità di alemtuzumab nel RC di patologie non maligne, mentre la significativa percentuale di rigetti osservati suggerisce la necessità di adeguare dose e tempistica di somministrazione.

Tabella1. Caratteristiche dei pazienti, del trapianto e dose di alemtuzumab somministrata.

Patienti	N° (%)
Età al trapianto in anni (media±max)	25 (100)
	8.3 (1.7 – 17.3)
Diagnosi	
• BMF congeniti	7 (7 FA, 7 DC, 1 def-UG-4, 1 CAMT)
• BMF acquisiti	5 SAA
• FAL	3 (2 XIAP, 2 MUNC)
• MPS I	1
• S di Zweigman-diamond	1
• Osteopetrosi	1
• J KCl	1
Donatore di CSE	
• FAMA-ID	4 (15)
• MUD	16 (76.2)
• HAP-ID	1 (4.8)
Fonte di CSE	
• Midollo osseo	19 (62)
• Sangue periferico	7 (33.3)
• Sangue cordonale	1 (4.7)
Regime di condizionamento	
• Mitoblastina	6 (28.6)
• Non-mitoblastina	15 (71.4)
1° allo-CSE (donor Altemuzumab [totale/s*] dose)	9 (42.8)
• FAMA-ID	2 → 0.6 mg/kg, 2 dosi;
• MUD	7 → 0.6/1 mg/kg, 4/5 dosi
2° allo-CSE (donor Altemuzumab [totale/s*] dose)	12 (57.1)
• FAMA-ID	2 → 0.6/0.8 mg/kg, 3/4 dosi
• MUD	9 → 0.6/0.8/1 mg/kg, 1/4/5 dosi
• HAP-ID	1 → 0.6/1 mg/kg, 2/5 dosi

Legende: allo-TCSE: trapianto allogeneo di cellule staminali ematopoietiche; BMF: bone marrow failure; DC: discheratoide congenita; FA: anemia di Fanconi; FAMA-ID: donatore familiare HLA-identico; FAL: leucodistrofia ematopoietica familiare; KCl: leucodistrofia di Karyaker-Langehaas; MPS-I: mucopolisaccaridosi di tipo I; MUD: midollo umbilicale donatore; XIAP: x-linked adrenoleukodystrophy; ZD: Ziegler-Diamond syndrome.

P124

I TUMORI SOLIDI ED EMATOLOGICI IN ETÀ PEDIATRICA: IMPARIAMO A CONOSCKERLI E A GESTIRLI. PROGETTO ITINERANTE PER I PEDIATRI DI FAMIGLIA. RISULTATI PRELIMINARI

M. Giuliano¹, A. Tornesello², M. Bertolotti³,
M. Jankovic⁴

¹Pediatra di Famiglia, Napoli; ²U.O. Oncoematologia Pediatrica, P.O. Vito Fazzi, Lecce; ³Psiconcologia Clinica, Area Pediatrica Oncoematologia Pediatrica, Torino; ⁴Ematologia Pediatrica, S. Gerardo, Monza (MB), Italy

La ‘qualità della guarigione’ nel bambino e adolescente affetto da neoplasia è sempre più legata al corretto funzionamento della Rete multidisciplinare di diagnosi e cura ed il pediatra di famiglia ne costituisce un punto di raccordo fondamentale. Da maggio 2016, sotto l’egida di AIEOP e SIMPe, è iniziato un Corso itinerante che ha toccato 5 regioni italiane: Lombardia, Puglia, Campania, Lazio, Sardegna; sono previste tappe successive nelle altre Regioni. Il Corso, articolato in due parti (la prima comprende il percorso diagnostico, l’organizzazione del follow-up ed i principi della comuni-

cazione; la seconda parte comprende la rete dei centri regionali, i rapporti con i centri ed il mantenimento della continuità assistenziale, l'incontro con le Associazioni Genitori) viene preceduto dalla distribuzione di un questionario che ha lo scopo di fotografare il rapporto del pediatra di famiglia con la malattia oncologica ed il rapporto con i Centri di riferimento. Hanno compilato il questionario 265 pediatri di famiglia. Il 70% dei pediatri di famiglia si ritiene impreparato a gestire la patologia oncologica, più dell'80% esprime l'importanza di saper gestire la patologia oncologica nella pratica clinica del pediatra. Quasi la totalità dei pediatri conosce i Centri di riferimento della Regione, solo il 30% conosce l'esistenza della Rete. Il principale ostacolo alla collaborazione con il Centro di riferimento è la difficoltà di comunicare ed il mancato coinvolgimento del pediatra da parte del Centro di riferimento. Il confronto e l'integrazione con il territorio attraverso il pediatra di famiglia è parte integrante della riorganizzazione della Rete di Oncoematologia Pediatrica.

P125

LE COMPLICANZE ENDOCRINOLOGICHE DEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI: ANALISI PRELIMINARE DELLA NOSTRA CASISTICA

I. Rutigliano, S. Ladogana, L. Miglionico, M. Maruzzi, A. Ciliberti, M. Pastore, P. Maccarone, C. De Meco, L. Russo, M. Sacco

Pediatria, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG); Oncoematologia Pediatrica, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

BACKGROUND: La sopravvivenza dei pazienti pediatrici con patologia onco-ematologica sta progressivamente aumentando. I dati della letteratura evidenziano che oltre il 40% dei Cancers Survivors (CSS) presenterà complicanze endocrinologiche.

SCOPO DELLO STUDIO: Valutare le complicanze endocrine più comuni nei CSS.

PAZIENTI E METODI: Abbiamo raccolto, retrospettivamente, i dati anamnestici e clinici di 43 pazienti CSS pervenuti in follow up presso il nostro ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica.

RISULTATI: La popolazione era costituita da 41.9% pazienti di sesso maschile e 58.1% di sesso femminile ($p=0.286$), età media all'ultima osservazione 12.5 ± 4.4 aa. Il valore medio di z-score altezza era pari a -1.79 ± 2 DS: il 50% dei soggetti di sesso maschile e il 40% di sesso femminile presentava bassa statura, ma solo 5 soggetti (tutte femmine) aveva un quadro di deficit di GH. Il 19.4% dei pazienti analizzati presentava uno stato nutrizionale di magrezza, ma il 22.6% e il 12.9% risultavano, rispettivamente, in sovrappeso e francamente obesi. Dei soggetti obesi, 3 femmine avevano sviluppato sindrome metabolica. Le complicanze

di più frequente riscontro sono state: ipogonadismo isolato (19.4%), ipotiroidismo (19.4%), ipogonadismo associato a ipotiroidismo (12.9%). L'ipogonadismo, prevalentemente ipergonadotropo, interessava il 30% della popolazione: il 38.1% dei soggetti di sesso femminile e il 23.5% dei soggetti di sesso maschile ($p=0.337$).

CONCLUSIONI: La nostra analisi evidenzia l'elevata presenza di comorbidità endocrinologiche nella popolazione dei CSS già ad un follow up a breve termine. Un approccio multidisciplinare, sin dal momento della diagnosi di neoplasia, è auspicabile per migliorare la qualità di vita dei nostri pazienti.

P126

SVILUPPO DI UNA PIATTAFORMA DI TELEMEDICINA PER L'ASSISTENZA DOMICILIARE PEDIATRICA

L. De Zen, L. Blandino, A. Lucchini, A. Bagolin, M. Minetto, M.C. Canzian, G. Simon

Assistenza Domiciliare e Cure Palliative Pediatriche, AAS5 Friuli Occidentale, Pordenone, Italy

INTRODUZIONE: Negli ultimi tempi è fortemente incentivata e raccomandata la presa in carico in rete del bambino affetto da patologia oncologica e della sua famiglia, privilegiando, quando possibile, il domicilio come luogo di cura. Questa nuova tipologia assistenziale richiede un profondo cambiamento organizzativo, in grado di erogare cure e assistenza appropriate, attraverso la facilitazione di nuovi modelli di comunicazione tra operatori e tra operatori e famiglie, l'utilizzo di tecnologie per effettuare il monitoraggio di parametri vitali in remoto o la registrazione delle terapie assunte a domicilio, garantendo una qualità di cura paragonabile al setting ospedaliero.

SCOPI: L'obiettivo del progetto è mettere a disposizione degli operatori e delle famiglie uno strumento telematico che consenta comunicazioni facili, veloci, protette, sicure, la possibilità di acquisire in remoto parametri vitali, gestire e registrare la terapia assunta a casa.

METODI: Grazie ad una raccolta fondi, è stato possibile acquisire le risorse per sviluppare la piattaforma telematica, i software e gli hardware necessari (personal COMPUTER, tablet, smartphone).

Risultati: Il sistema è attualmente sperimentato in un gruppo di pazienti, per un periodo prova di 6 mesi, durante i quali l'equipe testa l'aderenza del software alle esigenze sia degli operatori che delle famiglie, in stretta collaborazione con i tecnici informatici. Le 3 linee di lavoro si sviluppano per migliorare la comunicazione, registrare la terapia assunta e monitorare i parametri vitali.

CONCLUSIONI: Questo progetto si pone come strumento in grado di seguire e monitorare la degenza a domicilio in condizioni di sicurezza e qualità.

MEDICI - Dati per letti

D001

PARESI E PLEGIA AGLI ARTI IN PAZIENTE IN CHEMIOTERAPIA PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DI RISCHIO ALTO: NEUROTOSSICITÀ DA METOTREXATO?

V.M. Folsi¹, F.R. Schumacher², C. D'Ippolito²,
G. Carracchia², C. Gorio², E. Bertoni²,
L.D. Notarangelo², D. Oprandi¹, S. Paris¹,
D. De Rose¹, F. Porta²

¹Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia; ²U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

Ragazza di 15 anni, affetta da LLA-common, SNC-neg, PGR, HR per MRM al G15>10%. In terapia secondo protocollo AIEOP-LLA2009. A luglio 2016 iniziava Protocollo III. Il 21/08 presentava ipostenia dell'arto superiore e inferiore destro, con evoluzione a paresi dell'arto inferiore e plegia del superiore. Venivano eseguiti TC encefalo e angio-TC, negative; l'emocromo mostrava piastrinopenia. Il giorno successivo la RMN encefalo mostrava una lesione perirolandica sinistra sospetta per ischemia, pur non escludendo una genesi infettiva, per cui intraprendeva terapia con voriconazolo. Data la piastrinopenia non veniva iniziata terapia antiaggregante. Le indagini ecografiche non rilevavano formazioni trombotiche.

L'assetto trombofilico risultava normale e l'antigene aspergillo negativo. La sintomatologia neurologica mostrava un rapido miglioramento, con completa regressione in quinta giornata. La RMN encefalo di controllo a una settimana dall'evento mostrava una riduzione dimensionale della lesione. Data la storia clinica e l'evoluzione del quadro neuroradiologico, veniva posta diagnosi di leucoencefalopatia subacuta correlata a methotrexate, eseguito per via intratecale tre giorni prima. Tale condizione è una entità clinica emergente, che presenta caratteristiche neuroradiologiche peculiari, con lesioni iperintense ristrette a DW1, ben demarcate. La ragazza ha ricominciato la terapia, incluso MTX-IT, alternato a ARA-C+PDN, per evitare somministrazioni troppo ravvicinate del farmaco. La terapia è stata ben tollerata e attualmente è in mantenimento. Abbiamo presentato questo caso per la scarsità di dati pediatrici in letteratura e per sottolineare come in caso di evento acuto neurologico in paziente in terapia per LLA, debba essere considerata anche questa diagnosi, che richiede un'attenta valutazione neuroradiologica, con stretto monitoraggio a breve termine.

D002

UN CASO DI OPSOMIOCLONO

A. Andreoletti¹, F.R. Schumacher², C. D'Ippolito²,
G. Carracchia², C. Gorio², E. Bertoni²,
L.D. Notarangelo², F. Porta²

¹Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia; ²U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

L'opsomioclono (OMS) è una patologia neurologica caratterizzata da movimenti involontari degli occhi, saccadici, aritmici, multidirezionali, e da mioclonie diffuse o focali a arti e tronco con atassia e turbe del comportamento, può essere una sindrome paraneoplastica che in età pediatrica si associa spesso a neuroblastoma. Riportiamo il caso di una paziente esordita a 18 mesi con disturbi nell'equilibrio, nistagmo laterale e regressione psicomotoria, quadro compatibile con opsomioclono. Alla RMN encefalo e rachide si riscontrava lesione espansiva presacrale sinistra, infiltrante il I e II forame sacrale sinistro, coinvolgente le radici di S1, S2, in parte S3 omolaterali. La scintigrafia con MIBG risultava positiva. La biopsia transacrale TC guidata dava esito a scarso materiale che risultava compatibile con tumore della linea neuroblastica, n-myc non amplificato, non eseguibile profilo genetico. Non essendo possibile eseguire ulteriore biopsia, data la sintomatologia clinica, si rendeva necessario intraprendere chemioterapia secondo protocollo NBL UNRESECTABLE. Si iniziava inoltre terapia con desametasone secondo protocollo OMS/DES 2011, con progressiva risoluzione della sintomatologia paraneoplastica. Attualmente, al termine del protocollo, la scintigrafia con MIBG risulta negativa, l'intervento biotico volto a raggiungere una maggiore definizione istologica (non essendo possibile un intervento di asportazione) ha dato esito a materiale non neoplastico. L'opsomioclono, sindrome paraneoplastica rara, nell'infanzia va posta in diagnosi differenziale con altre manifestazioni neurologiche acute, non dimenticando la possibile eziologia neoplastica.

D003

UTILIZZO DI TERMOABLAZIONE E PAZOPANIB IN RICADUTA DI SARCOMA SINOVIALE MEDIASTINICO: DESCRIZIONE DI UN CASO

G. Baresi¹, C. Mingotti¹, A. Mantovani¹, C. Gorio^{2,3}, E. Bertoni^{2,3}, L.D. Notarangelo^{2,3}, F. Porta^{2,3}

¹Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia; ²U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, ASST Spedali Civili di Brescia; ³Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Pediatria, U.O. Oncoematologia Pediatrica, Brescia, Italy

I sarcomi sinoviali rappresentano circa il 10% dei sarcomi dei tessuti molli e nel 30% dei casi esordiscono entro i 20 anni. Il trattamento iniziale prevede l'intervento chirurgico associato a chemioterapia adiuvante con Ifosfamide e Doxorubicina in prima linea, e Gemcitabina e Docetaxel, in seconda linea. In caso di fallimento terapeutico, tra le targeted therapies, il Pazopanib rappresenta il farmaco di scelta per i sarcomi non adipocitici. Riportiamo il caso di un paziente, di anni 12, seguito per

sarcoma sinoviale mediastinico esordito a Luglio 2014, asportato chirurgicamente trattato secondo protocollo EpSSG NRSTS 05 terminato a Gennaio 2015. PET e TC polmonare eseguite a Luglio 2015 mostravano la comparsa di massa polmonare destra compatibile con ripresa di malattia; veniva iniziata chemioterapia con Ifosfamide ad alte dosi seguita da intervento chirurgico di asportazione di duplice nodulo, nello stesso intervento si procedeva a chemioterapia ipertermica adiuvante endotoracica con Adriblastina; l'istologia dei noduli confermava recidiva di sarcoma sinoviale monofasico. Veniva poi eseguito ulteriore ciclo di chemioterapia con Ifosfamide ad alte dosi, terminato a Febbraio 2016. Durante il follow up il quadro si manteneva negativo per ripresa di malattia fino a Settembre 2016 quando veniva evidenziata massa captante della parete toracica destra compatibile con seconda recidiva di malattia, per cui, ad Ottobre 2016, veniva intrapresa terapia con Gemcitabina – Docetaxel. Data la mancata risposta con aumento della massa veniva eseguita termoablazione della stessa e successivamente intrapresa terapia con Pazopanib. Le rivalutazioni eseguite a Gennaio e a Marzo 2017 evidenziano una netta e stabile riduzione della lesione.

D004

IMPORTANZA DELLO STUDIO ECOGRAFICO DELLE PARTI MOLLI NEL FOLLOW-UP DELL'OSTEOSARCOMA

C. Cecchi, S. Cardellicchio, P. Scalini, C. Rosa, C. Favre, A. Tamburini

Università di Firenze, Italy

Dal 1989 sono afferiti al nostro centro 153 pazienti con osteosarcoma. Tre casi hanno presentato un pattern di recidiva locale nelle parti molli, a distanza variabile dallo stop terapia, che ha riguardato esclusivamente la sede omerale. A) Maschio di 14 anni con osteosarcoma fibroblastico di alto grado, PGP positivo, good responder, trattato secondo protocollo ISG-OS2 con chirurgia marginale e ricostruzione protesica. Dopo 7 mesi presenta recidiva nelle parti molli, trattata con ifosfamide. Per progressione locale viene sottoposto ad amputazione e trattamento con gemcitabina-docetaxolo. Per successiva progressione polmonare esegue radioterapia. Attualmente malattia stabile a dieci mesi dalla prima recidiva. B) Femmina di 20 anni, con osteosarcoma teleangectasico, PGP positivo, poor responder, trattato secondo protocollo ISG-OS2 con chirurgia ampia e ricostruzione protesica. Dopo 30 mesi dallo stop-terapia presenta recidiva isolata parti molli, inizia trattamento con gemcitabina-docetaxolo a cui non risponde, esegue pertanto amputazione. Per progressione polmonare shifta a trattamento personalizzato con Adriamicina-Methotrexate; muore a 2 anni dalla prima recidiva. C) Maschio di 8 anni, con osteosarcoma osteoblastico, good responder, trattato secondo protocollo ISG-III con chirurgia ampia e ricostruzione con perone vascolarizzato; sviluppa una grave cardiotoxicità tardiva da antracilina, tale da essere inserito in lista trapianto d'organo. Dopo 15 anni dallo stop-terapia recidiva nelle parti molli: esegue

escissione ampia, VP16 per os con immunoterapia. Successivamente due interventi di chirurgia toracica per recidiva polmonare; attualmente in remissione completa a 4 anni dalla prima recidiva. Queste recidive sono state diagnosticate in fase avanzata d'infiltrazione: suggeriamo di inserire lo studio ecografico delle parti molli nel follow-up.

D005

SARCOMA ANAPLASTICO DEL RENE: DESCRIZIONE DI UN CASO

S. Merli¹, L. Leoni¹, D. Vignali¹, I. Cortina¹, F. Savina¹, A. Arlotta¹, F. Introzzi¹, A. Barone¹, D. Corradi², M. Fassan³, P. Bertolini¹

¹U.O. Pediatria e Oncoematologia Pediatrica, AOU Parma; ²U.O. Anatomia e Istologia Patologica, AOU Parma; ³U.O. Anatomia Patologica, AOU Padova, Italy

Il sarcoma anaplastico del rene (ASK) è molto raro, descritto per la prima volta nel 2007 da Vujanic, correlato con mutazione di DICER-1. Descriviamo il caso di una paziente di 16 anni. Per addominalgia persistente in ipocondrio dx eseguiva ecografia addome con riscontro di voluminosa massa renale dx, con componenti solide, lacune anecogene, confermata alla TC addome (formazione espansiva al III medio-superiore del rene dx, prevalentemente ipodensa, disomogenea impregnazione post-contrastografica). Anamnesi familiare positiva per neoplasia tiroidea. Per le caratteristiche radiologiche della lesione renale è stato deciso intervento di nefrectomia destra con campionamento linfonodale locale. Il quadro morfologico e immunohistochimico orientava per neoplasia sarcomatoidale ad alto grado, pleomorfa, multicistica: diagnosi differenziale tra "triton tumor", nefroblastoma anaplastico con differenziazione eterologa, tumore rabdoide anaplastico e sarcoma DICER1-correlato renale. Il caso è stato revisionato e sottoposto anche al dott. Vujanic che ha confermato la diagnosi morfologica di ASK. La ricerca delle alterazioni di DICER1 mediante analisi molecolare sul materiale neoplastico (presso l'Anatomia Patologica di Padova) ha confermato la mutazione E1813D in esone 25 di DICER. La stadiazione con TC torace, PET, campionamento linfonodale e del liquido peritoneale, ha confermato l'assenza di altre localizzazioni. La paziente presentava familiarità per neoplasia tiroidea e tiroide aumentata di volume con multipli noduli solidi e misti, con diagnosi citologica da agoaspirato di gozzo colloideo cistico: data l'associazione descritta con ASK, è in corso la ricerca delle alterazioni di DICER1 su sangue periferico. Il trattamento è stato discusso con il gruppo Sarcomi AIEOP e il gruppo tumori renali SIOP.

D006

EPENDIMOMA TANICITICO: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO IN ETÀ PEDIATRICA

A. Cocciolo¹, A. Tornesello¹, A. Carai², A. Cacchione³, A. Mastronuzzi³

¹U.O. Oncoematologia Pediatrica, P.O. Vito Fazzi,

Lecce; ²Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma; ³Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italy

L'ependimoma tanicitico è una forma rara di ependimoma localizzato prevalentemente a livello midollare, talvolta associato a patologie genetiche. Riportiamo il caso di un bambino di 12 anni e 2/12 con una storia clinica caratterizzata da cefalea e atassia comparse circa due mesi prima dell'osservazione. Gli accertamenti neuroradiologici evidenziavano idrocefalo triventricolare sovratentoriale e una neofornazione a livello epifisario. Veniva eseguita terzoventricolostomia e successivamente trasferito nel Centro di riferimento per patologia. La caratterizzazione neuroradiologica successiva definiva la lesione del tetto mesencefalico ed evidenziava aspetti di piccola nodularità lungo il decorso del III nervo cranico, soprattutto a destra, del V nervo cranico, soprattutto a sinistra; anomale prese di contrasto a livello dell'VIII nervo cranico bilateralmente e piccole aree di alterato segnale, compatibili con lesioni ripetitive, a livello corticosottocorticale dell'emisfero cerebellare di destra, lungo il profilo postero-laterale sinistro a livello di C6, lungo il profilo posteriore del cono midollare e a livello di alcune radici della cauda. L'esame istologico, ottenuto tramite biopsia per via endoscopica, è risultato diagnostico di Ependimoma Tanicitico. Le cellule neoplastiche sono risultate positive per vimentina, S100, GFAP, ed EMA. L'evidenza di interessamento dei nervi cranici, in particolare degli VIII, la presenza contemporanea di due lesioni sottocutanee del cuoio capelluto (una delle quali asportata e compatibile con schwannoma) hanno orientato verso la diagnosi clinica di neurofibromatosi di tipo II (in corso la genetica). L'intensa espressione del pathway mTor/phospho mTor sul campione biotico hanno determinato la scelta della terapia con Everolimus. La conoscenza sempre più dettagliata delle peculiarità istologiche e molecolari dei tumori cerebrali consente sempre più spesso di poter orientare una scelta terapeutica personalizzata e mirata.

D007

UTILIZZO DI ARSENICO TRIOSSIDO IN SARCOMA DI EWING METASTATICO RECIDIVATO

T. Perillo, P. Muggeo, F. De Leonardis, C. Novielli, G. Arcamone, M. Grassi, Y. Maddalena, N. Santoro

U.O.C. Oncoematologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica, A.O.U.C. Policlinico, Bari, Italy

L'arsenico triossido (ATO) è farmaco cardine nel trattamento della leucemia mieloide acuta promielocitica. ATO è stato anche studiato in linee cellulari di tumori solidi. E' stata recentemente riportata l'efficacia di ATO nel potenziare l'azione di etoposide in linee cellulari di sarcoma di Ewing (SE), con risultati incoraggianti nell'indurre l'apoptosi. Un effetto sinergico di ATO con etoposide è stato anche riportato in uno studio pilota condotto su pazienti affetti da sarcoma di Ewing ed osteosarcoma metastatico/recidivato. Abbiamo utilizzato

ATO quale terapia di salvataggio in SE metastatico, recidivato, resistente a terapia >3a linea. Il paziente, 15 aa, affetto da SE localizzato al rachide, metastatico (metastasi midollari ed ossee), è stato arruolato nel protocollo AIEOP-ISG EW-2, very high risk. Durante terapia di mantenimento ha presentato recidiva di malattia, scheletrica disseminata e midollare, e successivamente progressivo aumento numerico e dimensionale delle lesioni, per cui ha eseguito terapia di 2a linea (Endoxan+Topotecan), 3a (Ifosfamide in i.c. x 14 giorni, per 5 cicli), e trattamento palliativo con Etoposide per os (per 2 cicli). In considerazione della costante documentata progressione di malattia è stata utilizzata terapia di salvataggio con ATO ev+VP16 per os gg 1-21 x 2 cicli. La rivalutazione di malattia dopo due cicli ha evidenziato malattia stazionaria associata a lieve miglioramento della sintomatologia clinica. I cicli di terapia sono stati ben tollerati, con tossicità trascurabile. Sulla base degli studi preclinici e della nostra iniziale esperienza, l'utilizzo di ATO andrebbe esplorato in SE, in considerazione della minima tossicità e della probabile efficacia.

D008

MEDULLOBLASTOMA, MAI DIRE GUARITO: VIOLAZIONE DELLA LEGGE DI COLLINS DOPO 37 ANNI

M. Crocco, P. Nozza, C. Milanaccio, G. Morana, A. Cama, A. Silvani, M. Scarpelli, M.L. Garrè

Università di Genova, Italy

BACKGROUND: La legge di Collins è utilizzata dal 1955 per prevedere il rischio di recidiva nei tumori embrionali. Negli anni sono state descritte recidive di medulloblastoma dopo 20 anni la diagnosi. Mai nessun caso dopo le 3 decadi. Vi descriviamo un eccezionale caso di recidiva di medulloblastoma dopo 37 anni.

CASE REPORT: Un uomo di 41 anni si presenta in PS con cefalea e vomito, una RM (Figura 1) mostra una lesione cerebellare sinistra con enhancement eterogeneo. 37 anni prima il paziente era stato sottoposto a chemioterapia e radioterapia, dopo asportazione di medulloblastoma cerebellare sinistro. Per 31 anni il paziente ha trascorso una vita regolare. A 35 anni è stato sottoposto ad asportazione di un meningioma fronto-temporale destro, senza recidive. La biopsia della lesione deponeva per medulloblastoma ascrivibile a recidiva del tumore asportato 37 anni prima. Nonostante la chemio-radioterapia, il decorso è stato infausto con disseminazione e decesso dopo 8 mesi. La revisione dei preparati della prima e della seconda biopsia mostra un tumore con le caratteristiche di un medulloblastoma desmoplastico.

Discussione: Malgrado la presenza in letteratura di recidive a distanza di 20 anni dall'esordio, il caso da noi riportato è eccezionale per la sua evoluzione. Le caratteristiche neuroanatomiche e neuropatologiche correlate con la storia clinica, inducono ad escludere una seconda neoplasia indotta dal trattamento.

CONCLUSIONI: Anche a distanza di un tempo

superiore a quanto la legge di Collins e l'esperienza indurrebbero a pensare, in un caso simile, è necessario ipotizzare una recidiva oltre ad un secondo tumore. Visti i costi sanitari e il rischio di medicalizzazione dei pazienti, è impossibile al momento immaginare una sorveglianza neuroradiologica così estesa nel tempo.

Figura 1.

D009

FIBROSARCOMA AMELOBLASTICO: DESCRIZIONE DI UN CASO

E. Franchetti, E. De Marco, E. Alberti, M. Nardi, L. Coccoli, S. Bernasconi, L. Luti, G. Casazza, C. Favre
Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Pisa, Italy

Paziente di 16 anni che in Agosto 2016 ha notato la presenza di una tumefazione dolente a carico del palato duro. Una TC del massiccio facciale, ha confermato la presenza di una massa oblitterante il seno mascellare e coinvolgente l'emiarcata palatina superiore dx. Un'agobiopsia in rinoscopia poneva diagnosi di Fibrosarcoma ameloblastico p53+ e CD117+. La PET non mostrava localizzazioni a distanza di malattia. Vista la rapida progressione della neoformazione venivano consultati i Chirurghi del Maxillo-facciale di Parma che eseguivano intervento di asportazione del tumore e ricostruzione del pavimento orbitario mediante mesh in titanio. Il referto istologico del pezzo operatorio confermava la diagnosi di fibrosarcoma ameloblastico di alto grado con aree anaplastiche. L'immunistochemica delle cellule mesenchimali era positiva per p53 (+++), CD117(+); Ki67 nelle aree a più alto grado 40% circa.

La biologia molecolare (Padova) per mutazione ETV6-NTRK3 e NTRK1 era negativa. Il fibrosarcoma ameloblastico è un tumore ecto-mesenchimale di derivazione dalla papilla dentale formato da 2 componenti istologiche: epitelio ameloblastico e stroma fibroso maligno. È un tumore molto raro in cui la terapia chi-

chirurgica rappresenta il cardine terapeutico. Anche se non ci sono sufficienti dati in letteratura che portino ad un univoco consenso sull'uso adjuvante di chemio/radioterapia, considerata l'estensione, l'invasività locale del tumore e la sua istologia (fibrosarcoma di alto grado con anaplasia p53+++), è stato deciso collegialmente di trattare il ragazzo con chemioterapia: 3 cicli IFO-Doxo (sec Protocollo EpSSG NRSTS 2005 IRS Group I G3). La familiarità fortemente positiva per neoplasia e il riscontro di positività costituzionale per p53 controindica la radioterapia.

D010

SINDROME DI TURNER E GONADOBLASTOMA: QUANDO LA DIAGNOSI ARRIVA IN RITARDO

I. Rutigliano, R. De Santis, A. Spirito, A. Maggio, F. Frascolla, M. Pellegrino, M. d'Altalia, A. Marseglia, S. Ladogana, M. Sacco

Pediatria, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG); Oncematologia Pediatrica, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy

BACKGROUND: La presenza di materiale derivativo del cromosoma Y è descritta nel 6-14% delle pazienti affette da Sindrome di Turner (ST), la sua evenienza pone un elevato rischio di sviluppare gonadoblastoma.

CASE REPORT: Paziente di 14 aa e 10/12, femmina, giunge alla nostra osservazione per mancata progressione puberale.

ESAME OBIETTIVO: Altezza -3DS (TG -1.26 SDS), cubito valgo e IV metacarpo corto. Pubarca IV stadio e telarca II stadio. Gli esami ematochimici denotavano: FSH 83.44 mcUI/ml, LH 27.3 mcUI/ml. L'indagine ultrasonografica dell'addome rilevava utero antiversoflesso con dl 50 mm, ovaio destro non apprezzabile, il sinistro di contenute dimensioni, reni e vie urinarie nella norma. Rx mano per età ossea compatibile con età anagrafica, IV metacarpo corto. Le stigmate della ragazza e gli esami eseguiti indirizzavano francamente verso la diagnosi di ST, confermata dal cariotipo: cariotogramma 45,X. L'analisi genetica per ricerca SRY evidenziava la presenza di amplificazione della sequenza. Dopo ampia discussione con la famiglia, la ragazza è stata sottoposta ad asportazione delle gonadi, il cui esame istologico ha segnalato: "Gonadoblastoma bilaterale dell'ovaio con focale estensione extraovarica; salpinge esente da alterazioni di rilievo (classificazione UICC 2009: pT1c)". La valutazione centralizzata dei preparati istologici, secondo protocollo AIEOP, ha messo in evidenza aree di disgerminoma, per cui la ragazza ha effettuato trattamento chemioterapico.

CONCLUSIONI: Un caso clinico di semplice risoluzione ha evidenziato un notevole poliedricità diagnostica. Tante le domande, complesse le risposte e i risvolti clinici e soprattutto psicologici, ma una, certa, affermazione "Turner Syndrome: do not miss this diagnosis".

D011

LA VALUTAZIONE DEL CITOGRAMMA RETICOLOCITARIO ED ERITROCITARIO NELLA DIAGNOSI DI OVALOCITOSI DEL SUD-EST ASIATICO

D. Avino¹, R. Di Concilio², P. Danise¹, A. Di Palma¹, N. Ippolito³, M.R. Storino⁴, M. Giuliano⁴, S. Puzone⁴, M. Grosso⁴, G. Amendola²

¹Servizio di Diagnostica Ematologica; ²U.O.C. Pediatria-TIN; ³Servizio di Psicologia Ospedaliera, Ospedale Nocera-Pagani (SA); ⁴Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Napoli, Italy

Una diciottenne polinesiana effettuò esami ematochimici. L'emocromo, praticato mediante analizzatore Advia2120i, mostrava normali conte periferiche (Hb=12,8; MCV=88,7; MCH=30,4; reticulociti=76.000). Il citogramma eritrocitario e reticolocitario risultò invece nettamente alterato e peculiare: aumento dell'emazie normocitiche e ipercromiche (10,6%, V.N. fino a 1%); spostamento a destra dell'istogramma della distribuzione della concentrazione di emoglobina eritrocitaria mentre l'istogramma della distribuzione della concentrazione di emoglobina reticolocitaria era spostata verso valori più elevati della norma. L'esame dello striscio periferico mostrò la presenza di numerosi ovalociti, stomatociti e alcune emazie con 1 o 2 barre centrali (o cellule theta), caratteristiche dell'Ovalocitosi del Sud-Est asiatico (SAO); nella norma risultarono Hb elettroforesi, resistenze osmotiche, indici di emolisi, bilancio del ferro, lipidemia. L'analisi molecolare, effettuata sul gene SLC4A1, che codifica per la proteina di banda 3 della membrana eritrocitaria, mostrò una delezione di 27 bp, tra il codone 400 e il codone 408, in eterozigosi, confermando il sospetto diagnostico (Figura 1).

Figura 1.

La SAO è una alterazione ereditaria diffusa nell'estremo Sud-Est asiatico. Trasmessa per via autosomica dominante, conferisce resistenza alla malaria. Questi soggetti presentano emolisi lieve o assente, ma possono sviluppare nei primi giorni di vita ittero emolitico severo, necessitante terapia, cui segue una condizione di emolisi cronica, che scompare nei primi anni di vita. In conclusione la corretta valutazione delle peculiari ano-

malie del citogramma eritrocitario e reticolocitario insieme alla conoscenza dell'etnia del paziente e all'osservazione dello striscio periferico consentono di porre agevolmente la diagnosi di SAO.

D012

STUDIO DEI GENI ALFA GLOBINICI (HBA1 A HBA2) E LOCI POLIMORFI IN PAZIENTI CON MUTAZIONE DEL GENE BETA GLOBINICO

P. Gorello¹, F. Arcioni², Y. Barbanera¹, V. Ferruzzi², A. Roetto³, A. Piga³, C. Mecucci¹, M. Caniglia²

¹Ematologia, Università degli Studi di Perugia;

²Struttura Complessa di Onco-Ematologia Pediatrica con Trapianto di Midollo, Azienda Ospedaliera di Perugia; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Italy

L'Umbria è una regione considerata storicamente non endemica per le emoglobinopatie, tuttavia negli ultimi anni a causa dei flussi migratori la casistica di pazienti affetti da queste patologie seguiti presso il nostro Centro è in continua crescita (Gorello et al, Hemoglobin in press). Dal 1988 al 2016, 48 pazienti (range: 3 mesi-62 anni), omozigoti o eterozigoti composti per mutazioni sul gene Beta Globinico (HBB) sono stati analizzati presso la suddetta struttura: 16 talassemie major, 9 microdrepanocitosi, 16 drepanocitosi e 7 con doppia eterozigosi (6 HbS/HbC e 1 HbC/HbO-Arab). 34/48 pazienti (70%) sono stati diagnosticati tra il 2012-2016 mentre la distribuzione dei pazienti in relazione al paese di provenienza è: 14/48 Europa (7 Albania, 7 Italia); 22/48 Africa; 3/48 Asia; 4/48 Sud America e 5/48 N.D. La variabilità etnica si riflette in un'ampia eterogeneità genetica che ha portato all'identificazione di 25 differenti mutazioni sul gene HBB. In 46/48 pazienti in cui il DNA era disponibile, sono stati studiati i geni Alfa Globinici: 7/46 con - 3.7, 1/46 con anti3.7, e 38/46 negativi. La genotipizzazione relativa a 5 loci polimorfi (HBG2:g.-158 C>T; BCL11A: rs1427407 G>T e rs10189857 A>G; HBS1L-MYB: rs28384513 A>C e rs9399137 T>C) è stata preliminarmente condotta in 2 famiglie talassemiche e in 1 con drepanocitosi evidenziando eterogeneità in 2/3 famiglie. La caratterizzazione Genetica/Genomica completa, unitamente alla clinica, è volta a cercare di identificare i pazienti a maggiore rischio e quindi a cercare di offrire percorsi terapeutici mirati al fine di migliorare la prognosi e le complicanze di questi pazienti.

D013

EFFICACIA DI ELTROMBOPAG IN PAZIENTI AFFETTI DA PIASTRINOPENIA IMMUNE CRONICA REFRATTARIA. ESPERIENZA DELLA UNITÀ OPERATIVA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI SAN GIOVANNI ROTONDO. DATI PRELIMINARI

M. Maruzzi¹, A. Maggio¹, A. Spirito¹, L. Miglionico¹, R. De Santis¹, A. Ciliberti¹, E. Manca², A. Pacilio², A. Petraccaro², S. Gorgoglione², M. Pettoello Mantovani², S. Ladogana¹

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia; ²UOC Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS, "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy

La Piastrinopenia Immune (PI) ha un'evoluzione cronica nel 20% dei casi. Il trattamento prevede l'impiego di farmaci on domand (principalmente immunosoppressori e Immunoglobuline), splenectomia e, recentemente, di agonisti del recettore della Trombopoietina tra cui Eltrombopag che, legandosi ad un sito di legame diverso dalla Trombopoietina, determina effetto additivo sulla trombopoiesi. Abbiamo trattato con Eltrombopag tre pazienti con PI cronica refrattaria. La prima (8 anni), refrattaria al trattamento di prima e seconda linea (Ig, steroidi, Rituximab), con sindrome emorragica cutanea/mucosa e PLT<10000, è stata trattata con Eltrombopag (25-37,5-50mg/die) con incremento del valore piastrinico (>100000) e stabilizzazione dello stesso con le dosi più alte (follow up 6 mesi). La seconda (9 anni), con sindrome emorragica, resistente al trattamento (Ig, steroidi, MMF) ha iniziato Eltrombopag (37,5-50-75mg/die) con risalita delle Piastrine (>70000/mmc, follow up 5 mesi). Nell'ultimo paziente (15 anni), refrattario al trattamento di prima e seconda linea (Steroidi a vari dosaggi, Ig, MMF), è stato utilizzato Eltrombopag fino al dosaggio di 50-75-100 mg/die, senza efficacia. Si è portato aggiunto terapia Immunosoppressiva (Ciclosporina) con risalita piastrinica (>25.000-50000/mmc, follow up 3 mesi). Abbiamo notato, utilizzando Eltrombopag, buon controllo della sindrome emorragica anche con valori bassi di piastrine e riscontro di piastrine di grandi dimensioni, a risalita piastrinica, valutando lo Striscio periferico. La nostra esperienza conferma l'efficacia di Eltrombopag e la necessità di alte dosi dello stesso in bambini con piastrinopenia cronica refrattaria, con risalita piastrinica, assenza di emorragie e miglioramento della qualità della vita. Utile l'associazione con immunosoppressori (terapia combinata) in casi particolarmente complessi.

D014

TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCITICA CONGENITA: DESCRIZIONE DI UN CASO

L. Luti, M. Nardi, E. Ferretti, E. Alberti, E. De Marco, M. Menconi, G. Casazza

Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Pisa, Italy

Bambina di 16 mesi proveniente dal Marocco, genitori consanguinei. All'età di un anno, nel paese di origine, per persistente piastrinopenia, posta diagnosi di LLA ed intrapreso trattamento con steroide e vincristina. Giunta da noi in discrete condizioni, presentava soffusioni emorragiche cutanee diffuse in assenza di altri reperti. L'emocromo mostrava PLT <5.000/m con i rimanenti valori nella norma. Veniva eseguito aspirato e biopsia midollare midollare che presentavano cel-

lularità ridotta, costituita da immaturi eritroidi e mieloidi in varie fasi maturative e piccoli linfociti. Il 10% degli elementi presentava un elevato rapporto N/C. Non visualizzabili megacariociti. L'analisi immunofenotipica non individuava blasti. Il cariotipo su sangue midollare era normale. La persistenza della piastrinopenia non associata a malformazioni evidenti, il DEB test negativo e l'assenza di cellule atipiche all'aspirato midollare, ponevano il sospetto diagnostico di Trombocitopenia Amegacariocitica Congenita. L'analisi mutazionale del gene MPL mostrava mutazione in omozigosi g. 19412G>A (NG 007525.1) con effetto sul trascritto c.1566-1G>A (Laboratorio Ematologia G.Gaslini Genova). La mutazione della nostra paziente non è stata ancora descritta ma dalla letteratura ne risulta una molto simile (G>T invece che G>A). Tale mutazione annulla lo splicing dell'esone 11 e presumibilmente comporta un trascritto (recettore trombopoietina) instabile o totalmente assente. Esistono due forme gravi di CAMT: la nostra è una forma grave, caratterizzata dalla piastrinopenia e dall'evoluzione precoce verso l'aplasia midollare. Attualmente l'unica terapia risolutiva è il Trapianto Allogeneico di Cellule Staminali Emopoietiche cui la paziente è stata candidata.

D015

SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA CITOMEGALOVIRUS INDOTTA IN PAZIENTE AFFETTO DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PRE B

C. Dallavilla,¹ V. Folsi¹, A. Andreoletti¹, W. Accini¹, F. Zunica¹, P. Tanghetti¹, C. Mingotti¹, A. Mantovani¹, G. Baresi¹, C. Gorio², L.D. Notarangelo², E. Bertoni², C. D'Ippolito², R.F. Schumacher², G. Carracchia², E. Soncini², S. Guarisco², F. Porta²

¹Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili Brescia; ²U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, ASST Spedali Civili Brescia, Italy

Descriviamo il caso di R.A., 4 anni, affetto da LLA pre-B, SNC negativo, con traslocazione (12;21), diagnosticata a Luglio 2016, in terapia secondo protocollo LLA2009 con Asparaginasi da Erwinia sostituita a PEG-L-ASP per reazione allergica, randomizzato a 2 Daunorubicine. Ad Agosto 2016, dopo l'inizio della fase Ib, inizia a lamentare malessere generalizzato, associato a tremori agli arti inferiori, vomiti ripetuti e febbre (>38°). Viene intrapresa terapia antibiotica e si sospende chemioterapia senza risposta clinica e con ulteriore peggioramento delle condizioni cliniche. Agli esami ematochimici si evidenziano ipertransaminasemia, iperferritinemia (8100 mg/mL), innalzamento di LDH (850 U/L), ipertrigliceridemia e citopenia. Si pone il sospetto di MAS. La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è un disordine della regolazione immunitaria, potenzialmente letale, che si manifesta in risposta ad un agente scatenante: agente infetti-

vo, patologia autoimmune o neoplastica. L'eccessiva attivazione dei monociti induce un rilascio di citochine con intensa reazione infiammatoria sistemica. Almeno cinque criteri tra la febbre persistente >38°, la splenomegalia, la citopenia, l'ipertrigliceridemia, l'ipofibrinogenemia, l'aumento degli enzimi epatici, l'aumento della VES e l'emofagocitosi a livello midollare devono essere presenti per porre diagnosi di MAS. Essendo presenti criteri sufficienti, associati a cellule reticolari in fase di eritrofagocitosi nel sangue midollare, con CMV DNA ad alta carica (>71000 copie/ml), si confermava la diagnosi di MAS CMV indotta. Veniva pertanto intrapresa terapia steroidea associata a Valganciclovir con progressivo miglioramento clinico, riduzione delle copie virali e risoluzione della MAS in circa 20 giorni con possibilità di ripresa del protocollo LLA 2009 in atto.

D016

DUE INSIEME? IMPOSSIBILE! ...O FORSE SÌ

L. Antonazzo¹, M. Bordignon¹, D. Corazzin¹, R.M. Mele¹, A. Barbagallo¹, B. Buldini², P. Mesirca¹

¹U.O. Patologia Neonatale, Ospedale Civile di Montebelluna (TV); ²Oncoematologia Pediatrica, AO Padova, Italy

Un neonato con sindrome di Down pone parecchie sfide per il pediatra, oncoematologiche e non: ipotonia, insufficiente suzione, cardiopatia (possibile canale atrioventricolare unico), distress respiratorio, apnee, tardiva maturazione neurologica e può presentare transiente abnormal myelopoiesis. Abbiamo ricoverato una neonata 35+2 SG, al termine della gravidanza accertata infezione materna da Parvovirus. La valutazione genetica e Cariotipo confermavano la trisomia 21. Dopo la nascita la piccola ha presentato alterazione valori ematici: Hb 8,3 gr/dl, GB 103.120/mmc con blasti 48% su periferico. Abbiamo trasfuso due unità di emazie. Il caso è stato discusso collegialmente e con la Oncoematologia di Padova, è stato inviato del sangue periferico su cui è stata accertata la presenza di blasti congruenti con la diagnosi di TAM. Successivamente è comparsa piastrinopenia severa, nadir PLT 27.000/mmc, mentre la conta leucocitaria diminuiva e non veniva rilevata ulteriore anemia. La PCR di Parvovirus B19 era positiva nella neonata. La piccola ha continuato a presentare alterazione dell'emocromo, iperleucocitosi e presenza di blasti in riduzione fino a nadir GB 3700/mmc. Il quadro risultava quindi confuso, la piastrinopenia dipendeva da mielopoiesi anomala che non regrediva o dal virus PB19? Dopo riunione collegiale abbiamo deciso, previo consenso informato genitoriale, di trattare la neonata con immunoglobuline umane al dosaggio di 400 mg/kg/die per 4 giorni. Nei giorni successivi abbiamo assistito ad una lenta ma stabile risalita della conta piastrinica, dapprima a 58.000/mmc, poi in lento aumento nei mesi successivi. La piccola è stata avviata a follow-up oncoematologico, attualmente non presenta alterazioni della crasi ematica.

D017

IL PROIETTIVO GRAFICO “LA PERSONA NELLA PIOGGIA”. MECCANISMI DI DIFESA E STRATEGIE DI COPING NEI PAZIENTI PEDIATRICI RICOVERATI, ONCOLOGICI E NON ONCOLOGICI

L. Fraternale Meloni, B. De Marchi, G. Crocetti, A. Pession, D. Scarponi

Unità Operativa Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italy

Le patologie croniche e cronicamente mortali comportano nel paziente pediatrico vissuti traumatici di attacco al proprio corpo e alla immagine percepita di sé, altera la routine familiare, influisce sulla qualità della vita. Di fronte alla diagnosi di cronicità e alla eventualità della morte, sia il paziente che la famiglia esprimono sentimenti di impotenza e solitudine. Negli ambienti di cura appare di particolare importanza considerare la capacità di coping e di resilienza dei pazienti, attitudini che permettono ai soggetti di mantenere un proprio equilibrio psico-fisico. Il test del “La persona nella pioggia” (Crocetti, 1986) è uno strumento che analizza i meccanismi di difesa attivati dal bambino in situazioni percepite come stressanti e gli permette di esprimere, attraverso il disegno, contenuti difficili da verbalizzare. Il test è stato somministrato a due gruppi di pazienti pediatrici, in età scolare, di cui 8 oncologici e 8 affetti da altre patologie, in modo da comprendere il tipo di difese utilizzate in condizioni di stress da malattia. Sono stati analizzati gli aspetti qualitativi e di contenuto dei reattivi grafici esaminati: entità della pioggia, presenza/assenza di una protezione, elemento difensivo scelto, caratteristiche del tratto grafico, dettagli particolari, presenza/assenza del colore e colori scelti. I disegni realizzati dai pazienti oncologici evidenziano un aumento degli elementi che rimandano ad un elevato contenuto di avversità esterne e il ricorso a modalità difensive inadeguate. L'analisi dei disegni dei pazienti non oncologici indica, invece, la presenza di elementi grafici e di contenuto che risultano più adattivi, rispetto ad eventi esterni percepiti come meno stressanti.

D018

UNA DIAGNOSI DIFFICILE: LA SINDROME DI KOUNIS. UN CASO DOPO SOMMINISTRAZIONE DI GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR

A. Spirito¹, G. Di Stolfo², A. Maggio¹, S. Mastroianno², D.R. Potenza², A. Russo², S. Ladogana¹

¹UOC Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS, “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG); ²Dipartimento Cardiovascolare, IRCCS, “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

La Sindrome di Kounis è definita come il co-incidente verificarsi di una sindrome coronarica acuta con reazione di ipersensibilità conseguente ad un evento allergico, (Kounis e Zavras). Il tipo I è caratterizzato da spasmo coronarico durante una reazione allergica in

assenza malattia coronarica; il tipo II si verifica in pz con sindrome coronarica con spasmo o trombosi in arterie aterosclerotiche. Il meccanismo fisiopatologico è il vasospasmo delle arterie coronarie epicardiche da aumento dei mediatori infiammatori rilasciati in corso di reazione di ipersensibilità. Riportiamo il caso di una donna di 46 anni ricoverata presso l'UO di Oncoematologia Pediatrica di San Giovanni Rotondo per la stimolazione con G-CSF finalizzata alla raccolta di PBSC per il Trapianto allogenico del figlio affetto da LMC Ph+. La pz non presentava fattori di rischio cardiovascolari, ECG normale. Nel pomeriggio dopo due ore dal G-CSF sottocute la pz ha sviluppato ipotensione, dolore toracico e addominale, cianosi periorale, agitazione e stato confusionale. Trasferita in UTIC è stata trattata con clorfenamina, idrocortisone e soluzioni cristalloidi, l'ECG evidenziava onde T negative in V2-V5 verosimilmente conseguente al sopralivellamento di ST dovuto a spasmo coronarico. Le sue condizioni cliniche sono migliorate dopo il trattamento con negatività degli enzimi cardiaci. Questo caso rappresenta una Sindrome di Kounis di Tipo I conseguente alla somministrazione di GM-CSF, tale farmaco prende parte alla catena infiammatoria portando al rilascio di istamina e alla reazione allergica acuta. Tale condizione è di frequente riscontro nella pratica clinica ma non sempre diagnosticata, il suo tempestivo riconoscimento ha importanti implicazioni cliniche e terapeutiche (Figura 1).

Figura 1.

D019

TRATTAMENTO CON ISAVUCONAZOLO IN PAZIENTE ONCOEMATOLOGICO CON MUCORMICOSI

A. Tondo¹, F. Trevisan², M. Veltroni¹, T. Casini¹, E. Sieni¹, V. Tintori³, G. Spinelli⁴, F. Arcuri⁴, C. Favre¹

¹Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia, AOU Meyer, Firenze; ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze, AOU Meyer, Firenze; ³Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia, SOD TCSE, AOU Meyer, Firenze; ⁴Chirurgia Maxillo-Facciale, AOU Meyer, Firenze, Italy

A.M. 14 anni: A febbraio 2016 diagnosi in Albania di LLA ed inizio prefase; alla nostra osservazione dal giorno+6. L'aspirato midollare all'ingresso documenta LLA ETP; status SNC 1; PPR. Braccio HR (AIEOP BFM LLA-2009). Al giorno +29 compaiono febbre e faringodinia in neutropenia: inizia terapia antibiotica empirica ad ampio spettro. Persiste febbre, dopo 2 giorni compaiono tumefazione dolente mascellare destra e minima lesione petecchiale del palato duro. TC e RM

evidenziano “ispessimento della mucosa palatina con trabecolature e pneumatizzazione della spongiosa ossea dell’emipalato destro”. Nel sospetto di infezione fungina inizia trattamento con Amfotericina B liposomiale e viene eseguita asportazione della lesione; l’istologia conferma, con colorazione specifica, il sospetto clinico di mucormicosi; l’esame colturale identifica *Rhizopus oryzae*. Galattamannano e Beta-D-glucano negativi. Seguono due interventi chirurgici per rimozione di materiale necrotico con exeresi destrutturante palatale e fornice mascellare ed emimaxillectomia destra: colturale ed istologia negativi. Dopo 170 giorni si sostituisce Amfotericina B Liposomiale con Isavuconazolo (dose di carico ev e poi per os), sulla base della recente approvazione del farmaco da parte di FDA ed EMA (2015) per il trattamento della mucormicosi nel paziente adulto. Ad un anno dall’infezione, a 120 giorni dal trapianto aploidentico dalla madre, in attesa di chirurgia ricostruttiva maxillofacciale il paziente prosegue profilassi secondaria con Isavuconazolo (oltre 150 giorni di terapia, sostituito con Amfotericina solo nel mese post-trapianto). Isavuconazolo è ben tollerato e non si registrano episodi di tossicità.

D020

IL PERCORSO DI ACCOMPAGNAMENTO ALLA TERMINALITÀ DEL BAMBINO: LO PSICOLOGO E “QUALCOSA DI INFINITO”

N. Ippolito¹, T. Oliveto¹, A. Centanni¹, G. Amendola², R. Di Concilio², A. Bello², I. Tortora²

¹Servizio di Psicologia Ospedaliera; ²U.O.C. Pediatria-TIN, Ospedale “Umberto I”, Nocera Inferiore (SA), Italy

La realtà quotidiana di un bambino, affetto da una malattia oncologica, non è più caratterizzata dai ritmi della scuola o dai momenti di gioco, ma da tempi scanditi per combattere la patologia. Si tratta di un’esperienza traumatica che destabilizza la normalità della sua vita provocando grandi cambiamenti, profonde angosce ed intenso malessere fisico e psicologico. Quando si comunica una diagnosi infausta la prepotenza dei vissuti è decisamente più intensa. Lo psicologo, quale figura neutra ed esperta, può rappresentare un punto di riferimento, capace di offrire uno spazio mentale di accogliimento, contenimento e sostegno. Presso il DH Oncoematologico pediatrico del PO “Umberto I” di Nocera Inferiore SA, il lavoro è svolto in un’ottica multidisciplinare all’interno della quale lo psicologo è parte dell’équipe curante, accompagnando il piccolo paziente e la sua famiglia in tutto l’iter terapeutico. Per svolgere questo tipo di lavoro è necessario costruire un legame profondo basato su una fiduciosa alleanza. Lo psicologo interviene per accogliere e contenere la sofferenza dei pazienti; per individuare le loro risorse, utili ad acquisire o potenziare le abilità personali necessarie per affrontare il drammatico momento. La letteratura scientifica non riporta linee guida sulle modalità con cui relazionarsi al bambino in fase terminale. L’esperienza relazionale è il risultato di un processo di ascolto, base essenziale per comprendere ed accogliere i bisogni del

bambino e della famiglia. Inoltre la capacità empatica ed il “sentire interiore” consentono al professionista di vivere un’esperienza difficile ma incredibilmente unica, così come viene descritto nel caso clinico di Francesca.

D021

LA POSSIBILE APPLICAZIONE DELLA CINEMA-TERAPIA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

B. Marconi, A. Maffei, D. Scarponi, A. Pession

U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

Alcuni articoli scientifici e dati di ricerca, hanno messo in evidenza come l’utilizzo del cinema affiancato a un trattamento psicologico possa concorrere a finalità terapeutiche importanti nei pazienti ricoverati in ospedale. La letteratura esistente, sia italiana che internazionale, che è stata presa in considerazione, si riferisce agli anni compresi tra il 1996 e il 2014. Il numero delle pubblicazioni scientifiche è basso. Le riflessioni a riguardo, comparse nelle riviste, hanno messo in evidenza che: • L’utilizzo del film è una tecnica efficace attraverso la quale favorire la riduzione dello stress nei bambini sottoposti alla pratica della vaccinazione obbligatoria e distrarre e tranquillizzare i bambini sottoposti a posizionamento di un catetere per via endovenosa. • I film possono rappresentare uno strumento educativo nel rapporto tra i genitori e i figli in quanto aumentano l’empatia, stimolano le emozioni, influenzano l’apprendimento e il comportamento. Si può, quindi, affermare che i possibili effetti terapeutici del cinema identificati negli studi effettuati sono i seguenti: - La visione di cartoni animati può migliorare le strategie di coping durante l’ospedalizzazione. - L’utilizzo del cinema può assumere un ruolo educativo nel rapporto tra genitori e figli. - Il cinema ha nella psiche dei bambini ricoverati un effetto palliativo e distrattivo contribuendo a diminuire la percezione del dolore. L’ipotesi del progetto è valutare la possibilità che associando la proiezione di film alle procedure mediche invasive in oncologia, si concorra a favorire nel paziente lo sviluppo di modalità di coping più efficaci per affrontare la malattia.

D022

IL PAZIENTE STRANIERO IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: L’ESPERIENZA DELL’ “ACCOGLIENZA” NEL CENTRO DI BOLOGNA

V. Lo Re, I. Puglisi, S. Rossi, A. Pession, D. Scarponi

Programma Oncologia Ematologia e Trapianto, U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna, Italy

Negli ultimi anni, l’afferenza dei pazienti extracomunitari al SSN per patologie oncologiche ha registrato un costante aumento di famiglie straniere che si recano nei centri AIEOP per la cura del proprio figlio/a. L’esperienza di malattia, che rappresenta di per sé un

evento traumatico per ogni nucleo familiare coinvolto, assume una valenza cumulativa di riaccutizzazione del trauma nelle famiglie che intraprendono “il viaggio”, per garantire una speranza di guarigione al proprio figlio. Obiettivo del nostro lavoro è rappresentare la popolazione di pazienti stranieri che, giunti nel nostro centro, in modo autonomo o con autorizzazione della Regione Emilia Romagna, sono stati seguiti dall'Ambulatorio di Psicologia nell'anno 2016. Il campione, seguito attraverso percorsi di sostegno e supporto psicologico, su esplicita richiesta di aiuto da parte del paziente o della famiglia, comprende 14 nuclei stranieri. Per comprendere i bisogni complessivi, per ogni paziente e nucleo familiare è stata compilata la Scheda di Valutazione della Complessità. Gli indici di complessità (biologico, psicologico, sociale e assistenziale) mostrano elevati punteggi di criticità nell'area clinica (effetti collaterali della terapia, percezione del dolore) e nell'area sociale, riconducibili al vissuto di estraneità rispetto al tessuto sociale italiano. I vissuti di malattia, dell'esperienza di solitudine e di allontanamento dalla propria terra e famiglia di origine, fanno emergere una fragilità psicologica ed emotiva traumatica e di complessità clinico – assistenziale, come emerso dalla valutazione effettuata. Abbiamo potuto constatare che, di fronte alla complessità clinica e psicologica del paziente straniero, l'intervento di contenimento psicologico ha favorito una regressione dei vissuti traumatici.

D023

DALLA VALUTAZIONE PSICOLOGICA DEL DONATORE CONSANGUINEO AL SOSTEGNO AI FAMILIARI NEL PROTOCOLLO DI TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE IN ETÀ PEDIATRICA

F. Gigli, W. Barberi, C. Cartoni, P. Di Carlo, F. Giona, A.M. Testi, A.P. Iori, R. Foà

Azienda Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Sezione Ematologia, Roma; ISMA, Istituti di Santa Maria in Aquiro, Roma, Italy

Il trapianto di CSE è una procedura medica complessa ed impegnativa, e i pazienti che vi si sottopongono vivono un'esperienza corporea ed emotiva molto forte. In età pediatrica la pratica clinica ci ha condotto ad una prassi che prevede la presa in carico del giovane paziente e della sua famiglia, in particolare quando il donatore di cellule staminali è un consanguineo. La valutazione psicologica del donatore, ormai parte integrante del protocollo di screening pre-trapianto, ha il primo obiettivo formale di valutare se abbia compreso adeguatamente le informazioni relative alla procedura di espianto e di infusione, o quantomeno ne abbia compreso il senso, e se il suo quadro emotivo sia congruo con le pratiche mediche cui dovrà sottoporsi. Un secondo obiettivo, meno formale ma di notevole utilità clinica, è quello di conoscere meglio il contesto familiare e le fantasie sottese all'esperienza del trapianto, che sono spesso il luogo in cui si annidano paure inesprimibili con domande razionali,

proiezioni salvifiche e angosce di danneggiamento, ma anche il possibile nucleo di partenza di quei sentimenti depressivi che la letteratura specialistica ha individuato come estremamente pericolosi per un buon percorso di cura. L'incontro con il donatore familiare è la porta di accesso ad un lavoro di sostegno psicologico del gruppo famiglia, le cui problematiche vengono poi affrontate e discusse all'interno dell'intera equipe trapiantologica con l'obiettivo di costituire un progetto di cura personalizzato e, di conseguenza, consentire lo sviluppo di quell'alleanza terapeutica necessaria per affrontare un percorso tanto complesso ed articolato.

D024

LA CERAMICO-TERAPIA NELLE ONCOEMATOLOGIE PEDIATRICHE: UN VALIDO SUPPORTO ALLE CURE FARMACOLOGICHE

P. Thun¹, L. Adamo¹, M. Jankovic², S. Ladogana³

¹Fondazione Contessa Lene Thun ONLUS, Bolzano;

²Ematologia Pediatrica, Ospedale San Gerardo, Monza (MB); ³Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

La Fondazione Contessa Lene Thun ONLUS è specializzata nella modellazione dell'argilla come terapia ricreativa, offrendo laboratori gratuiti principalmente nei reparti di oncoematologia pediatrica su tutto il territorio italiano. A fine 2016 la Fondazione ha raggiunto 5.000 bambini in 22 laboratori di ceramico-terapia attivi presso 15 strutture ospedaliere italiane, tra cui Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (Figura 1).

Figura 1.

La terapia ricreativa aiuta concretamente bambini e ragazzi a superare la paura, il dolore e la frustrazione della malattia, mettendo l'organismo nella condizione di ricevere meglio le cure. L'attività di manipolazione ceramica stimola la parte sana del bambino attraverso gioco, creatività, socializzazione, fondamentali necessari allo sviluppo dell'età infantile. L'obiettivo è far sì che questi elementi non vengano meno durante la malattia e l'ospedalizzazione, ma se ne preservi la funzione a

favore di un regolare e positivo percorso di crescita. Oltre alla modellazione libera, elemento distintivo dell'attività creativa nei laboratori sono i progetti di opere d'arte collettive che vengono realizzate dai bambini e collocate in uno spazio pubblico. In questo modo il contributo creativo di ogni bambino e ragazzo, e quindi in ultima analisi «un pezzetto di sé», entra a far parte di una vera opera d'arte fruita e ammirata da centinaia di persone. Dalla prospettiva del bambino ospedalizzato, la partecipazione a un progetto collettivo contribuisce a smontare la percezione di isolamento e la sensazione di non incidere più sulla realtà esterna. I progetti offrono così al bambino un percorso di crescita finalizzato all'autostima, alla socializzazione, all'acquisizione o riscoperta di diverse abilità.

D025

IL PROGETTO "IO+TE FA NOI: ANDIAMO A CACCIA DI EMOZIONI!"

L. Calafiore¹, M. Borra², P. Lalli³, E. Grassino¹, E. Caristo¹, V. Barat¹, P. Pistot¹, M. Di Pasquale¹, A. Barbara¹

¹ASL TO4, Struttura Complessa Pediatria di Ivrea, Centro Spoke della Rete Oncologica Pediatrica Piemonte e Valle d'Aosta; ²Psicologa e Psicoterapeuta, Specializzata in IAA; ³Infermiera Territoriale presso Azienda USL Valle d'Aosta, Specializzata in IAA, Italy

Recentemente è cresciuto l'interesse scientifico verso gli Interventi Assistiti con gli Animali (IAA) per i pazienti oncoematologici, dati i loro intensi vissuti emotivi; inoltre, spesso "fuori terapia" non significa "fuori dal problema". Per questo presso la Pediatria di Ivrea è stato proposto il progetto "Io+Te fa Noi: andiamo a caccia di emozioni!". Obiettivo del primo ciclo di incontri (Giugno-Settembre 2016) è stato sondare l'interesse dei bambini verso gli IAA per migliorarne la qualità di vita e rinforzare l'autostima. Il progetto ha previsto 3 fasi. 1) Presentazione alle famiglie dell'equipe multidisciplinare (operatori specializzati, psicologa, veterinari) e del cane coterapeuta, Kuki, sottoposto a controlli ematici, parassitologici e comportamentali. 2) Operativa: cinque incontri a cui hanno partecipato 4 bambini (4-10 anni) e 3 ragazzi (12-18 anni), tutti fuori terapia eccetto uno; in due casi sono stati coinvolti anche i fratelli. 3) Questionari di gradimento, tutti con esiti positivi, ed analisi delle criticità. Il progetto ha suscitato un vivo interesse dei partecipanti, per i quali si organizzeranno ulteriori incontri per approfondire il lavoro sulle emozioni.

D026

FARMACI OFF-LABEL IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA. ESPERIENZA DELL'ISTITUTO G. GASLINI, GENOVA

L. Amoroso¹, A. Garaventa¹, C. Dufour², C. Manzitti¹, M. Conte¹, M. Nantron¹, E. Palmisani², F. Pierri², P. Barabino³, V. Iurilli³, I. Lorenzi³

¹UOC Oncologia, Istituto G. Gaslini; ²UOC

Ematologia, Istituto G. Gaslini, ³UOC Farmacia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: I farmaci off-label sono farmaci già registrati per l'utilizzo in clinica che vengono prescritti in maniera non conforme rispetto a quanto previsto dalla scheda tecnica della specialità medicinale disponibile in commercio. La quota di utilizzo di farmaci off label è più rilevante nella popolazione pediatrica rispetto all'adulto.

MATERIALI E METODI: Nel 2008, all'Istituto G. Gaslini è stato istituito il Comitato Buon Uso del Farmaco (CBUF), un organo tecnico per lo sviluppo di protocolli, valutazione dell'inserimento nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero e nuovi farmaci e valutazione delle richieste di utilizzo dei farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate. Sono state analizzate tutte le richieste di somministrazioni off label degli ultimi 5 anni. Tale analisi è stata condotta in modo retrospettivo considerando l'ottenimento del consenso informato, l'indicazione off label quale l'età, la dose, la patologia, etc.

RISULTATI: Dal 2012 al 2016 sono state inoltrate al CBUF 78 richieste totali, con un incremento annuale relativo: 13 nel 2012, 11 nel 2013, 15 nel 2014, 16 nel 2015 e 23 nel 2016. Negli ultimi 5 anni, delle 78 richieste inoltrate il 99% ha ricevuto esito positivo. I farmaci che più frequentemente hanno necessitato di tale procedura sono stati il Sirolimus (33%), Plerixafor (5%), Bevacizumab (4%), Everolimus (5%), Eltrombopag (6%).

CONCLUSIONI: In Oncologia Pediatrica, a causa della carenza di studi specifici, in alcuni casi i pazienti devono assumere farmaci non indicati per la loro età o per la loro patologia e in tal caso si effettua un trattamento off-label, con il rischio di sotto o sovradosaggio e incrementando la spesa sanitaria.

D027

IL LAVORO SULL'ISTITUZIONE CURANTE A PARTIRE DAL 'MITO DI FONDAZIONE'. NOTE DA UN PROGETTO DI GRUPPO SUL BURNOUT PER GLI OPERATORI DI UNA UNITÀ OPERATIVA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

P. Colavero¹, G.L. Palma¹, A. Tornesello²

¹Servizio di Psicologia Ospedaliera; ²U.O. Oncoematologia Pediatrica, P.O. Vito Fazzi, Lecce, Italy

Nel 2016 è stato portato avanti presso l'U.O. Oncoematologia Pediatrica dell'ASL Lecce, un progetto denominato 'Il burn-out in oncologia: luci ed ombre. Poter sentire, saper pensare, dover agire in oncologia'. Il progetto, della durata di circa quattro mesi e articolato in una plenaria teorica iniziale, sedute a cadenza settimanale per due gruppi formati di infermieri, OO.SS. e medici, e quindi da una plenaria di restituzione e riflessione comune con la partecipazione del supervisore esterno del progetto, ha voluto analizzare le cause della sofferenza del gruppo di lavoro-equipe e del Servizio nel suo insieme. A partire dal concetto di Burn-Out, calato nella realtà del Servizio, si è reso quindi necessa-

rio un approfondimento della storia della fondazione dello stesso Servizio (analisi del mito istituzionale), fondato come molti altre U.O. su spinta di un intervento 'esterno' (Associazioni Genitori etc.), e delle dinamiche istituzionali che tale particolare fondazione ha scatenato sin dal primo momento con l'Istituzione madre ASL.

Analizzando infatti la storia passata ed il presente del Servizio si è riusciti a illuminare un senso possibile alla sofferenza istituzionale cronica degli operatori e della dirigenza, alla carenza di mezzi di cui ha sofferto a lungo l'U.O. e quindi alle difficoltà del gruppo di lavoro. Concetti quali il mito istituzionale di fondazione e l'inconscio istituzionale, il pensiero magico, il dolore mentale e il pensiero della fine, sono chiamati ad indicare il senso della crisi e guidare quindi l'intervento di elaborazione gruppale (per micro e macro gruppi) della sofferenza istituzionale e quindi del singolo operatore.

D028

LA MUSICOTERAPIA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: STRATEGIE SONORO MUSICALI E COPING. IL PROGETTO TAMINO NEL REPARTO DI ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA DEL POLICLINICO S. ORSOLA DI BOLOGNA

B. Zanchi, T. Trevor-Briscoe, A. Abbado, D. Scarponi, A. Pession

University of the West of England, Bristol (UK)

Il lavoro si riferisce al progetto di musicoterapia per pazienti e familiari afferenti all'Oncologia Pediatrica del Policlinico S. Orsola. Il progetto TAMINO, stabilmente attivo dal 2014, è sostenuto da Mozart14, associazione attiva nella promozione della musicoterapia in ambito sociale e sanitario e si avvale della collaborazione di MusicSpace Italy, associazione professionale di riferimento dei musicoterapeuti attivi nel progetto. L'intervento musicoterapico si affianca ai percorsi di psicoterapia interni alla clinica, coi quali condivide l'approccio teorico di riferimento. Nel 2016 le presenze alle sedute settimanali condotte da due musicoterapeuti sono state 147. Una fase di osservazione clinica, abbinata a una revisione della letteratura, ha focalizzato le varie strategie di positive coping che vengono sostenute dalla musicoterapia, quali la regolazione delle emozioni, positive engagement, riduzione dell'ansia e della paura percepite, gestione del dolore, rilassamento, normalizzazione dell'ambiente, elaborazione delle dinamiche inter-soggettive e sociali all'interno del gruppo terapeutico, nonché i molteplici fattori espressivi, spirituali e psico-motorie di cui i pazienti possono trarre beneficio. Verranno presentate esemplificazioni cliniche dell'utilizzo di specifiche metodologie musicoterapiche nel sostegno del coping positivo del paziente oncologico pediatrico. L'osservazione delle sedute, condotta da due osservatori specializzati in musicoterapia, si è focalizzata sull'uso specifico dei parametri sonori, degli

strumenti musicali e sull'analisi delle diverse metodologie e tecniche musicoterapiche associate alle suddette strategie di positive coping. Verrà inoltre affiancata la lettura del questionario di gradimento che l'equipe di psicoterapeuti ha proposto ai familiari. Un sintetico panorama di studi relativi ai temi presi in esame, offrirà infine la contestualizzazione teorica e scientifica di tale lavoro.

D029

RACCONTAMI LA LUNA. GIVE ME THE MOON UN DECALOGO PER ACCOMPAGNARE I FRATELLI E LE SORELLE NELL'ESPERIENZA DEL LUTTO

R. Vecchi¹, D. Scarponi², A. Pession³

¹Psicologa in Cure Palliative, Hospice, Casa di Cura Pineta del Carso, Duino Aurisina (TS); ²Medico Psicoterapeuta, U.O. Pession, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³Direttore Unità Operativa di Pediatria, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna, Italy

Questo piccolo libro nasce dal desiderio di offrire ai genitori, che convivono con un bambino affetto da patologie life threatening e/o life limiting, uno strumento semplice ma funzionale che pone attenzione ai fratelli e alle sorelle sani. Il racconto, infatti, dà centralità e nuovo valore al ruolo che la fratria ha all'interno del nucleo familiare, anche in momenti di grande complessità e totale fragilità. Diversi documenti tecnici e scientifici elaborati da importanti Enti internazionali e Istituzioni Nazionali (Ministero della Salute) hanno fatto da supporto all'elaborazione del testo. Piace ricordare Carta Trieste (Carta dei Diritti dei Bambini Morenti, 2014) che, con i suoi orientamenti clinici, etici e assistenziali, ha guidato la stesura di Raccontami la Luna. Il testo, gode anche dell'attenzione e delle prefazioni del Garante per l'Infanzia e Adolescenza dott. Filomena Albano e del pediatra oncologo dott. Momcilo Jankovic che ne hanno sposato gli intenti. Le intense tavole grafiche e il conciso testo narrativo esplicano in maniera delicata la condizione di sofferenza che la malattia grave di un bambino comporta per l'intera famiglia. Il libro, in lingua inglese e italiana, si compone anche di un Decalogo per i Fratelli sì da fornire ai genitori semplici e pratici suggerimenti e indicazioni comportamentali per rendere tollerabile la quotidianità che la malattia impone, fatta di limiti, rinunce, solitudine, sofferenza e possibile morte. Raccontami la Luna è stato presentato all'interno di due seminari itineranti tenutosi a Bologna e Trieste che hanno visto una numerosa partecipazione di specialisti e genitori. E' interesse della Autocri proseguire la divulgazione presso i differenti Centri di Emato Oncologia Pediatrica afferenti all'AIEOP sì da far conoscere uno strumento supportivo utile per il sanitario, il genitore, e i fratelli.

MEDICI - Relazioni

TERAPIE DI SALVATAGGIO IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

M. Pillon, E. Carraro, D. Massano

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Italy

Gli attuali standard terapeutici in oncologia pediatrica permettono la guarigione di circa l'80% dei pazienti con la terapia di prima linea, grazie ad un approccio multimodale e adattato al rischio terapeutico. Purtroppo un piccolo gruppo di pazienti non risponde adeguatamente a tali terapie, o recidiva al termine del trattamento, o sviluppa seri eventi avversi per cui sono necessarie terapie di seconda linea. La prognosi per questo sottogruppo di pazienti rimane tuttora particolarmente grave. Il termine terapia di salvataggio si riferisce a tutti quei trattamenti chirurgici, radioterapici e medici, compreso il trapianto di cellule staminali emopoietiche, che si effettuano quando la neoplasia non risponde alla terapia standard. La scelta del trattamento si basa sulle caratteristiche biologiche del tumore, sui nuovi farmaci disponibili, sulla storia clinica del paziente, sulla tolleranza alle terapie precedenti, e sul volere dei genitori/paziente. Gli ultimi decenni sono stati caratterizzati dalla creazione di nuovi agenti chemioterapici (es. daunomicina liposomiale; analoghi purinici come nelarabina e clofarabina), sviluppati da molecole già note in oncoematologia, al fine di miglio-

rarne l'efficacia e ridurre la tossicità. Inoltre, l'efficacia terapeutica di alcuni schemi chemio/radioterapici già consolidati, può essere incrementata grazie all'utilizzo dell'inibitore del proteasoma (bortezomib). Lo sviluppo delle conoscenze sulle basi molecolari delle neoplasie ha permesso di individuare target molecolari specifici e sviluppare farmaci mirati. Di attuale utilizzo clinico sono gli anticorpi monoclonali rituximab (anti CD20) per il linfoma non Hodgkin (LNH) B, il brentuximab vedotin (anti CD30) per il linfoma di Hodgkin, somministrati come singoli agenti o in associazione a chemioterapia. Altro esempio è l'anticorpo bispecifico blinatumomab (anti CD19/CD3), utilizzato per le leucemie linfoblastiche a fenotipo B. Di recente impiego clinico sono pure una serie di piccole molecole capaci di attraversare la membrana cellulare ed inibire target intracellulari. Tra queste segnaliamo l'ibrutinib (inibitore della Bruton tyrosine kinase), usato nel LNH, il crizotinib (inibitore ALK), usato per i linfomi anaplastici a grandi cellule, e l'idelalisib (inibitore del fosfoinositide 3-chinasi) per i LNH B. Altra categoria di farmaci target-specifici sono gli inibitori dei check point immunitari, come ad esempio l'anti-PD1 (nivolumab), l'anti-PDL1 (atezolizumab) e l'anti-CTLA-4 (ipilimumab). Questa categoria di farmaci facilita la risposta immunitaria adattativa contro le cellule tumorali. Altre terapie immunologiche, in attuale sperimentazione nei pazienti con leucemia linfoblastica, prevedono l'ingegnerizza-

zione dei linfociti T citotossici contro antigeni di superficie delle cellule leucemiche (CARs-T). Un approccio recente per identificare la miglior terapia di salvataggio prevede il sequenziamento genetico delle cellule tumorali. In circa la metà dei casi è possibile infatti identificare mutazioni targettabili. I primi risultati relativi ai pazienti trattati con questo approccio mostrano che circa il 33% dei pazienti ha una buona risposta clinica. Dato il crescente numero di molecole disponibili, vari gruppi europei stanno lavorando per facilitare l'accesso a tali terapie anche ai pazienti pediatrici. Il gruppo europeo *Innovative Therapies for Children with Cancer* (ITCC) sta invece promuovendo studi di fase 1 e 2 di nuove molecole. In conclusione, l'incremento delle conoscenze sulle basi molecolari delle neoplasie ha permesso lo sviluppo di nuove molecole capaci di personalizzare il trattamento antineoplastico. Per attuare un trattamento di salvataggio mirato alle caratteristiche specifiche della neoplasia servono gruppi multidisciplinari di oncologi, farmacologi, biostatistici e biologici.

REFERENCES

- Kasamon YL *et al.*, FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Relapsed or Progressive Classical Hodgkin Lymphoma. *Oncologist*, 2017.
 Kelly KM *et al.*, Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2013.
 Kobos R *et al.*, Advances in therapies for non-Hodgkin lymphoma in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015;
 Mody RJ *et al.*, Integrative Clinical Sequencing in the Management of Refractory or Relapsed Cancer in Youth. *JAMA*, 2015.
 Saletta F *et al.*, Advances in paediatric cancer treatment. *Transl Pediatr*, 2014.
 Ziegler DS *et al.*, Antibody therapy for pediatric leukemia. *Front Oncol*, 2014.

STRATEGIE DI TRATTAMENTO NEL RETINOBLASTOMA: PROSPETTIVE ATTUALI

R. Cozza

Roma, Italy

Il Retinoblastoma è il tumore intraoculare più frequente in età pediatrica. In Italia sono diagnosticati all'incirca 40-50 nuovi casi ogni anno. Nei Paesi sviluppati, la diagnosi precoce e l'agevole accesso alle cure, hanno consentito di raggiungere tassi di sopravvivenza a 5 anni superiori al 95%. I progressi nelle strategie di trattamento conservativo raggiunti negli ultimi due decenni hanno ampiamente incrementato la percentuale di preservazione oculare senza il ricorso alla radioterapia esterna, anche nelle forme intraoculari più estese con disseminazione di malattia sotto-retinica e vitreale. La scelta del tipo di approccio terapeutico nei pazienti affetti da Retinoblastoma, tiene in conto molteplici aspetti: lo stadio di malattia (eventuale presenza di malattia extra-oculare); l'età del paziente e la storia familiare; la lateralità del tumore e il numero di foci; le dimensioni e la localizzazione delle lesioni nell'ambito della retina (posteriori/anteriori all'equatore del bulbo oculare, distanza dalla macula e dal nervo ottico); la presenza di seeding vitreale. In ultimo, ma non per importanza, è fondamentale tener conto dei desideri,

delle esigenze e della compliance familiare. Attualmente le modalità terapeutiche conservative consistono nella somministrazione di chemioterapia per via sistemica e/o per via locale (iniezione di chemioterapia direttamente in arteria oftalmica, nel corpo vitreo e sottotenoniana) in associazione ai trattamenti oculari focali (fotocoagulazione laser, termoterapia transpupillare, crioterapia, brachiterapia). I principali farmaci utilizzati per via endovenosa in combinazioni e numero di cicli variabili, sono la vincristina, il carboplatino e l'etoposide. I farmaci utilizzati per via intra-arteriosa e intravitreale sono il Melphalan e il Topotecan. Non esistono protocolli di trattamento universalmente condivisi. Gli effetti collaterali a lungo termine locali e sistemici sono attualmente in corso di valutazione. I progressi conseguiti hanno avuto un notevole impatto positivo sulla qualità di vita dei soggetti affetti da Retinoblastoma, in quanto hanno consentito di migliorare l'outcome visivo e di ridurre il rischio d'insorgenza di secondi tumori a seguito della terapia radiante, in pazienti che nel 40% dei casi hanno già una suscettibilità genetica. Per quanto riguarda le Nazioni in via di sviluppo in cui l'accesso alle cure è limitato, il Retinoblastoma può essere purtroppo ancora causa di cecità e di morte. Le nuove modalità di trattamento conservativo, non sono tuttavia prive di complicanze, dunque è necessario mettere sul piatto della bilancia i rischi e i benefici. Per le forme extra-oculari di Retinoblastoma, la percentuale di guarigione si riduce in maniera importante, in particolare in caso di coinvolgimento del sistema nervoso centrale. In quest'ultimo scenario, ad oggi, non esistono ancora protocolli di cura efficaci e i tassi di guarigione risultano inferiori al 10% a 5 anni. Le strategie terapeutiche in questi casi consistono nella somministrazione di chemioterapia convenzionale, chemioterapia ad alte dosi con rescue di cellule staminali ematopoietiche autologhe, chemioterapia intratecale ed eventuale radioterapia. I progressi nell'ambito del trattamento di questa patologia sono stati notevoli, tuttavia per migliorare ulteriormente i risultati del trattamento conservativo e per aumentare il tasso di guarigione delle forme extra-oculari, studi in vivo e in vitro sono attualmente in corso per testare nuovi farmaci e modalità di trattamento locale e nuove terapie biologiche targeted.

IL RETINOBLASTOMA : DALLA DIAGNOSI ALLE TERAPIE FOCALI

D. Hadjistilianou

Oncologia Oculare, Centro di Eccellenza per il Retinoblastoma, Azienda Universitaria Ospedaliera Senese, Siena, Italy

Il retinoblastoma è il tumore maligno più frequente della retina in età pediatrica; può essere unilaterale o bilaterale, multifocale o unifocale, ereditario o sporadico. L'età media alla diagnosi è di 6 mesi per il retinoblastoma bilaterale e di 18 mesi per i casi unilaterali; esistono comunque casi tardivi che si manifestano in bambini di età superiore ai 4 anni. È importante sottolineare i casi neonatali (presenza di malattia alla nascita)

con coinvolgimento uni o bilaterale, dal comportante particolarmente aggressivo soprattutto nei casi con storia familiare positiva. Il momento diagnostico del retinoblastoma è estremamente importante in quanto altri tumori intraoculari dell'età pediatrica (medulloepitelioma, astrocitoma, amartoma combinato etc) e patologie pseudotumorali (malattia di Coats, vitreo primario iperplastico, displasia retinica, persistenza della arteria ialoidea, plica falciforme della retina, ialiti) possono simulare il retinoblastoma stesso. L'evoluzione delle terapie conservative negli ultimi anni sta affiancando le terapie tradizionali con netta riduzione della percentuale di enucleazione. Queste terapie sono rappresentate dalla chemioterapia intraarteriosa (infusione di chemioterapico in arteria oftalmica attraverso microcateterismo dell'arteria femorale) e dalla chemioterapia intravitreale (iniezione di chemioterapico nella cavità vitreale). La scelta terapeutica corretta presuppone ovviamente una stadiazione esatta e una valutazione oftalmoscopica attenta e completa che fornisca tutti i fattori prognostici importanti ai fini del trattamento (dimensione e sede dei tumori, coinvolgimento macula e nervo ottico, seeding vitreale focale e/o diffuso, seeding sotto o epiretinico focale e/o diffuso, invasione della camera anteriore, glaucoma secondario). Ai dati oftalmoscopici vanno aggiunti i dati di neuroimaging per un valutazione extraoculare di malattia, delle tuniche dell'occhio e del nervo ottico. Sottolineiamo l'importanza dei centri terziari di riferimento per i tumori intraoculari dell'età pediatrica per l'esperienza accumulata nel settore non solo del retinoblastoma ma di tutte le patologie tumorali e pseudotumorali dell'età pediatrica e nelle diagnosi differenziali difficili e impostazioni di percorsi terapeutici e di follow-up.

RETINOBLASTOMA: DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

A. Di Giannatale

Dipartimento di Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Il retinoblastoma è la più comune neoplasia oculare dell'età pediatrica e rappresenta il 4% dei tumori infantili. Nei paesi industrializzati dove la diagnosi è precoce, il retinoblastoma è una neoplasia altamente curabile, con una sopravvivenza nelle forme intraoculari che supera il 95%. Tuttavia nelle forme localmente più avanzate alla diagnosi, in presenza di seeding massivo vitreale e sottoretinico, il controllo del tumore è difficile con i trattamenti conservativi disponibili. Inoltre, raramente il retinoblastoma può diffondere al sistema nervoso centrale ed al liquido cefalo-rachidiano attraverso il nervo ottico, e meno frequentemente per via ematogena all'osso, midollo-osseo e fegato. La prognosi del retinoblastoma metastatico, soprattutto quando la malattia coinvolge il sistema nervoso centrale, rimane scarsa nonostante l'utilizzo di un trattamento intensivo multimodale. Sebbene il retinoblastoma sia stato molto studiato dal punto di vista genetico, i fattori di rischio biologici intrinseci all'aggressività di questo tumore non sono

completamente noti. Per tale ragione si rende necessaria l'identificazione di biomarcatori prognostici correlati alla progressione e predittivi per la risposta al trattamento. Studi recenti hanno dimostrato come modelli murini di retinoblastoma umano (xenografts) permettano di studiare meglio questo tumore e di individuare marcatori molecolari di disseminazione. Gli xenografts consentono di caratterizzare sia l'aspetto biologico del tumore primitivo che delle metastasi e valutare la risposta tumorale alla terapia. I biomarcatori possono essere individuati nel tumore o circolanti nel plasma e in diversi liquidi biologici. L'utilizzo di biomarcatori circolanti si definisce biopsia liquida e rappresenta un metodo a ridotta invasività per la valutazione dello stato genetico del tumore. La biopsia liquida si basa sull'analisi del DNA libero circolante (cfDNA) presente nella componente plasmatica del sangue, ma anche sulle cellule tumorali circolanti, miRNA e microvescicole di derivazione tumorale. I miRNA sono dei piccoli RNA non codificanti (21-25 nucleotidi), che regolano negativamente l'espressione genica a livello post-trascrizionale modulando differenti funzioni cellulari. La deregolazione dei miRNA nel tumore e nei fluidi corporei come il plasma, siero e liquido cefalo-rachidiano è stata riscontrata in vari tumori ed anche nel retinoblastoma. In particolare il miR-34a è stato descritto come oncosoppressore nel retinoblastoma mentre i miR-17, miR-18a, miR-19b-1, miR-20a, e miR-92a-1 presentano una natura oncogenica. In conclusione, lo studio di specifici pathways oncogenici nel retinoblastoma, coinvolti nella progressione e resistenza al trattamento, permetterebbe di stratificare i pazienti in base al rischio e di individuare così nuovi target per un trattamento mirato.

MEDICINA DI PRECISIONE: DAL LABORATORIO ALLA CLINICA

C. Rizzari, F. Dell'Acqua, A. Sala, G.M. Ferrari, L. Bettini, I. Castelli, A. Colombini

UOS Ematologia Pediatrica, Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, ASST Monza (MB), Italy

Molti degli avanzamenti ottenuti nel campo dell'oncologia pediatrica nelle ultime 2-3 decadi sono stati caratterizzati da tentativi, progressivamente meglio rifiniti e di successo, di "individualizzare" con maggiore "precisione" i trattamenti chemioterapici, consentendo il conseguimento degli importanti risultati ottenuti in questo campo. La sopravvivenza valutata cumulativamente a 5 anni in tutti i tumori pediatrici subito dopo gli anni 2000 è stata riportata come essere ormai assai vicina all'80% (1). Nello specifico campo dell'oncoematologia pediatrica si possono ricordare numerosi tentativi di "individualizzazione" del trattamento che nel passato sono stati coronati da successo; tra questi vanno ricordati ad esempio, i trials con alcuni "vecchi" farmaci come il methotrexate o l'asparaginasi nella leucemia linfoblastica acuta (LLA) e nei linfomi (2, 3), con l'acido trans-retinoico nella leucemia promielocitica acuta (4), con gli

inibitori delle tirosin-kinasi nella leucemia mieloide cronica (5) e nella LLA Ph positiva (6). Ormai da più di vent'anni anche alcuni farmaci di supporto, come ad esempio l'urato ossidasi prima e la rasburicasi dopo, utilizzati nella prevenzione e trattamento delle sindromi da lisi tumorale, hanno indirettamente contribuito, grazie al loro più "preciso" meccanismo d'azione, a migliorare i risultati delle cure evitando gravi ed a volte anche mortali complicanze (7). La Medicina di Precisione (PM) però, come viene intesa oggi, va oltre questi concetti e viene oggi più comunemente definita come un moderno approccio mirato alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione di varie malattie (ovviamente non solamente quelle tumorali) che tenga in debito conto la variabilità individuale legata ai geni, all'ambiente e agli stile di vita di ogni persona. La PM rappresenta, in ambito oncologico, l'ultima e forse la più affascinante frontiera e concreta speranza di individuare i meccanismi molecolari dei tumori e, di conseguenza, di identificare farmaci capaci di bloccare anche una singola anomalia, con effetti terapeutici sperabilmente più selettivi ed effetti tossici più ridotti. Nel gennaio 2015 l'amministrazione Obama annunciò la Precision Medicine Initiative (PMI) avente l'obiettivo di aumentare il sostegno pubblico con 215 milioni di dollari di finanziamento pianificato per l'anno 2016 disciplinandone allo stesso tempo modalità, contenuti ed obiettivi. Questi ultimi individuano con precisione il concetto moderno di PM che prevede sequenziamenti di nuova generazione, analisi biospecifiche, gestione di grandi set di dati che insieme possano generare concrete ipotesi di trattamento. Nel 2016 la stessa amministrazione Obama annunciò, sulla spinta emotiva della morte del figlio del vicepresidente Joe Biden avvenuta a causa di un tumore cerebrale, la costituzione della Cancer Moonshot Task Force (CMTF) avente l'intenzione di espandere il sostegno finanziario a 4 miliardi di dollari (8). Obiettivi dichiarati della CMTF sono la prevenzione, lo sviluppo di vaccini contro il cancro, la diagnosi precoce, l'immunoterapia, la combinazione di terapie, l'analisi genomica delle cellule tumorali, la condivisione avanzata dei dati prodotti, il sostenimento dei centri oncologici di eccellenza, la ricerca in ambito pediatrico (9). Negli USA esistono peraltro già da alcuni anni degli studi pilota di medicina genomica che prevedono raccolta dei campioni, sequenziamento genetico e restituzione dell'informazione ai clinici; tra questi si annoverano il BASIC3, il PEDSMIONCOSEQ, l'iCat. E' assai probabile che da questi finanziamenti altre iniziative possano presto sorgere. Anche in Europa esistono gruppi nazionali o cooperativi che negli ultimi anni e grazie a finanziamenti nazionali o comunitari hanno implementato studi simili tra i quali vanno ricordati quelli denominati INFORM 1 e 2, sPED, ESMART, IMATRIX, MAPPYACTS, iTHER(10). Per completezza di valutazione va anche detto che per poter effettuare tentativi atti a rendere ragionevolmente possibili trattamenti antitumorali personalizzati nell'età pediatrica, gli oncologi pediatri devono affrontare diversi ed aggiuntivi ostacoli: la rarità dei tumori pediatrici e delle loro alterazioni genomiche targettizzabili, la scarsità dei dati di background disponibili sui quali ipotizzare trattamenti

razionali, il numero estremamente ridotto di farmaci targettizzati in forma regolarmente approvata o in via ancora sperimentale per l'età pediatrica, la mancanza di formulazioni appropriate, la difficoltà nel poter frequentemente disporre di campioni biologici diagnostici o di controllo. Altri problemi da considerare sono anche i costi dei test molecolari ed i tempi di risposta dei laboratori che spesso sono scarsamente compatibili da una parte con le risorse economiche ed organizzative disponibili e dall'altra con l'aggressività dei tumori. *Last but not least*, i farmaci targettizzati sono spesso in grado di colpire selettivamente un solo meccanismo di crescita o di sopravvivenza della cellula tumorale quando invece i meccanismi da colpire possono anche essere multipli e necessitare quindi di trattamenti anche combinati. Nonostante tutte le difficoltà appena elencate molte opportunità di trattamento sono già oggi disponibili. Nella Tabella 1 sono riportati infatti solo alcuni esempi di possibili target che possono essere oggi inibiti, di biomarker molecolari, di farmaci targettizzati e di patologie nelle quali possono o sono già preliminarmente applicati. La PM moderna è quindi basata sullo studio della genomica e delle sue potenziali applicazioni. E' quindi una terapia che viene guidata non dal nome del tumore o dalla sua localizzazione o dalla sua estensione ma dalle sue alterazioni genetiche causative e targettizzabili; pur non rappresentando ancora oggi un approccio standard nella cura dei tumori infantili, la PM costituisce un'area nella quale i gruppi di ricerca e le istituzioni pubbliche e private non possono non investire.

Tabella 1. Farmaci utilizzabili per alcuni dei target più frequenti in alcune patologie tumorali dell'età pediatrica.
(Modificato da ref. 10)

Target da inibire	Biomarker molecolare	Farmaco	Patologie
PI3K/mTOR	Mutazioni PIK3CA, perdita di PTEN, perdita di TSC1/2	Everolimus, Temsirolimus, Rapamicina	Sarcomi, Astrocitomi Subependimali a cellule giganti
MEK	Mutazioni e TD di BRAF, BRAF, Mutazioni di N/KRAS e di PTEN1, Perdita di NF1	Trametinib, Selumetinib	Melanomi, Neurofibromi Plessiformi, Glioblastomi, JMML*
BRAF	BRAF V600E/K, Fusioni BRAF	Vemurafenib, Dabrafenib	Melanomi, LCH**, Gliomi, Astrocitomi Piloletici (solo quelli di 2a generazione)
ALK	Mutazioni/fusioni di ALK, Fusioni di NTRK1/2/3, Fusioni di ROS1	Crizotinib	Neuroblastomi, Sarcomi embrionali
AURKA	Amplificazioni di MYCN	Alisertib	Neuroblastomi
FGFR	Amplificazioni, Fusioni, Mutazioni di FGFR1/2/3	Ponatinib, Dovitinib	Rabdomiosarcomi

* JMML: Leucemia Mielomonocitica Giovanile; **LCH: Istiocitosi a Cellule di Langherans,

BIBLIOGRAFIA

- Gatta G *et al.*, EURO CARE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan; 15 (1): 35-47.
- Evans WE *et al.* Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998 Feb 19; 338 (8): 499-505.
- Vrooman LM *et al.* Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve

- outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study-Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 20; 31 (9): 1202-10.
- Testi AM *et al.* GIMEMA-AIEOP AIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood.* 2005; 106 (2): 447-453.
- Millot F *et al.* Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 10; 29 (20): 2827-32.
- Schultz KR *et al.*; Children's Oncology Group. Philadelphia chromosome-negative very high-risk acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: results from Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia.* 2014 Apr;28(4):964-7.
- Goldman SC *et al.* A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001 May 15; 97 (10): 2998-3003.
- Collins FS *et al.* A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015; 372 (9): 793-795.
- McCarthy M. US president endorses "moonshot" effort to cure cancer. *BMJ.* 2016; 352: i213.
- Mody RJ *et al.* Precision medicine in pediatric oncology: Lessons learned and next steps. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Mar;64(3).

INIBITORE DI TIROSIN-CHINASI IN ONCOEMATOLOGIA

F. Giona

Ematologia, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Sapienza Università di Roma, Italy

L'introduzione nella pratica clinica dell'Imatinib mesilato, inibitore di tirosin-chinasi (TKI) implicate nel processo di oncogenesi, tra cui la proteina anomala codificata dal gene di fusione BCR-ABL, ha rivoluzionato l'approccio terapeutico della leucemia mieloide cronica Ph+ (LMC-Ph+) e delle leucemie linfoidi acute (LAL) Ph+, e non solo. Negli studi clinici che hanno portato all'approvazione nel 2003 dell'uso dell'Imatinib nei bambini con LMC-Ph+ venivano stabilite le dosi-equivalenti a quelle utilizzate negli adulti (260 mg/m²/die e 340 mg/m²/die nei bambini corrispondevano, rispettivamente, a 400 e 600 mg negli adulti). I risultati ottenuti con questi dosaggi sono risultati simili a quelli degli adulti, con una risposta citogenetica completa e molecolare maggiore del 60-90% nei bambini con LMC in fase cronica (FC), superiore in quelli trattati con il dosaggio di 340 mg/m²/die. Analogamente a quanto si verifica nell'adulto, è possibile sospendere con successo l'imatinib anche nei bambini con risposta molecolare profonda. L'efficacia dell'Imatinib è risultata essere limitata dall'insorgenza, in circa il 20-30% dei casi, di resistenza al farmaco, primaria (assenza di risposta, dovuto alla variabilità farmacocinetica) o secondaria (perdita della risposta, dovuta ad acquisizioni di mutazioni puntiformi del dominio BCR-ABL o a overespressione del BCR-ABL). L'insorgenza della resistenza ha portato allo sviluppo di nuovi inibitori delle TK (TKI) con sensibilità maggiore rispetto all'Imatinib e attività terapeutica nei casi di mutazioni di BCR-ABL. Il Dasatinib, inibitore chinasi multitarget di BCR-ABL e 325 volte più potente dell'imatinib, ed il Nilotinib, potente inibitore

selettivo di BCR-ABL, più potente e con maggiore affinità dell'imatinib, sono attivi contro le mutazioni note di BCR-ABL, tranne la T315I. Il Ponatinib, potente inibitore delle TK, è attivo contro le mutazioni note di BCR-ABL, inclusa la T315I. Il Bosutinib ha una potente attività antiproliferativa nei confronti delle cellule BCR-ABL positive sensibili o resistenti all'imatinib, ma non quelle T315I mutate e non inibisce significativamente c-Kit o PDGFR. Per le loro caratteristiche ed efficacia, gli inibitori delle TKI hanno diverso impiego in oncematologia. L'imatinib, oltre che come trattamento di scelta in bambini LMC in FC, viene utilizzato in combinazione con la chemioterapia nella terapia di prima linea di bambini con LAL Ph+. Nei bambini con leucemia BCR-ABL+ viene impiegato nel post-trapianto sia come profilassi che come trattamento della recidiva. Inoltre, è stato utilizzato con successo per il trattamento della GVHD cronica anche nei bambini. E' stata segnalata l'efficacia dell'imatinib in bambini con sindrome ipereosinofila, anche PDGFR non mutato. Il dasatinib è risultato efficace a dosi di 60-120 mg/m²/day in bambini con LMC in FC refrattari all'Imatinib. Attualmente il dasatinib è impiegato in uno studio di fase II in associazione con la chemioterapia in pazienti di età >10 anni con LAL Ph-like refrattari o in recidiva dopo una terapia di prima linea. Il Nilotinib, dapprima impiegato in uno studio di fase I in pazienti con leucemia BCR-ABL+ in recidiva o refrattari, è attualmente utilizzato in uno studio di fase II in bambini con LMC, anche di nuova diagnosi. La tossicità dei TKI ne limita l'uso, come è successo per il ponatinib ed il bosutinib.

INIBITORE DI TIROSIN-CHINASI NEI TUMORI SOLIDI

M. Casanova

S.C. Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Le tirosin-chinasi sono enzimi che catalizzano la fosforilazione dei residui tirosinici e attivano a valle una cascata di *pathway* di comunicazione cellulare che regolano la proliferazione, la differenziazione, l'apoptosi e una grande varietà di funzioni cellulari. Lo sviluppo clinico degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) ha aperto la strada in oncologia alle terapie *target*, ovvero in grado di interferire in modo selettivo con bersagli molecolari specifici. Imatinib è stato il primo TKI immesso in commercio per il trattamento delle neoplasie ematologiche Philadelphia positive per l'inibizione specifica della proteina chimerica BCR-ABL, ma anche la prima terapia molecolare mirata nei tumori solidi, nei tumori stromali gastrointestinali (GIST), per l'attività sul recettore PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) e c-Kit. In età pediatrica il GIST è molto raro e spesso *wild-type*, ovvero non presenta alterazioni geniche in c-Kit e in PDGFR. I farmaci inibitori selettivi della proteina BRAF mutata (vemurafenib e dabrafenib) che hanno modificato in modo sostanziale il trattamento dei pazienti affetti da melanoma metastatico portatori di

mutazione (in particolare se combinati con gli inibitori di MEK), si sono dimostrati attivi anche in altri tumori che presentano la mutazione V600E, più frequenti nell'età pediatrica come i gliomi maligni, gliomi a basso grado e nei pazienti con istiocitosi a cellule di Langerhans. Gli inibitori di ALK, quali crizotinib e ceritinib, sono utilizzati in prima linea nei pazienti con tumore del polmone non a cellule piccole che nel 5% circa dei casi presenta il gene di fusione ALK/MLL4. Anche in pediatria ALK è un oncogene importante. Nel linfoma anaplastico a grandi cellule e nel tumore miofibroblastico infiammatorio, il gene è traslocato e costituisce un importante *driver* della neoplasia; il trattamento con inibitori di ALK risulta pertanto attivo nella maggior parte dei casi. Più complesso è invece il ruolo di ALK nel neuroblastoma: le alterazioni più frequenti sono mutazioni e amplificazioni. Il trattamento con inibitori di ALK può essere considerato alla ricaduta nei pazienti con neuroblastoma con alterazioni di ALK: le varie mutazioni potrebbero conferire una diversa sensibilità al trattamento (maggiore per la mutazione R1275 e minore per la F1174). Sulla base di dati incoraggianti sulla combinazione di crizotinib con la chemioterapia, è in corso di valutazione l'introduzione degli inibitori di ALK in prima linea nei pazienti con neuroblastoma ALK mutati. Di grande interesse anche un nuovo farmaco, entrectinib, che oltre ad agire su ALK e ROS, è anche un potente inibitore panTRK e l'inibitore selettivo di TRK, larotrectinib. Questi farmaci, (in fase I in pediatria) potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica in pazienti con traslocazione di TRK (pazienti con fibrosarcoma congenito o nefroma mesoblastico con la traslocazione ETV6-NTRK3, ma anche pazienti con altre varietà di sarcoma, tumori papillari della tiroide o neoplasie cerebrali). I farmaci TKI che hanno rivoluzionato alcuni ambiti dell'oncologia, hanno fino ad ora avuto un impatto limitato nel trattamento dei tumori solidi pediatrici; le diverse indicazioni nella neoplasia del bambino e dell'adolescente sono ancora in fase di definizione (si considerano a titolo di esempio gli inibitori di EGFR o TKI multi-target come sorafenib, pazopanib o regorafenib). I peculiari profili di tossicità e i limitati dati relativi agli effetti collaterali a lungo termine rendono fortemente raccomandato il loro utilizzo nel contesto di protocolli clinici.

DIAGNOSI CLINICA E STRUMENTALE DI DANNO CARDIACO: OPZIONI TERAPEUTICHE NEI CASI SUB-CLINICI

S. Mannarino, A.C. Codazzi

Cardiologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

PREMESSA: La crescente popolazione di pazienti sopravvissuti a tumori in età pediatrica per lungo termine ha evidenziato una serie di condizioni croniche che hanno un impatto significativo sulla qualità e la quantità complessiva della sopravvivenza. Le complicanze cardiovascolari quali lo scompenso cardiocircolatorio e non solo contribuiscono sempre più alla morbidità di lungo termine e alla mortalità di tali pazienti in età adul-

ta. La cardiotoxicità correlata al trattamento del tumore è aumentata nei giovani (età <7 anni), nelle femmine, in pazienti sottoposti a radioterapia toracica e a dosi più elevate di antracicline. Esistono fattori specifici dell'ospite che suggeriscono una suscettibilità genetica.

ANDAMENTO DELLA CARDIOTOSSICITÀ: Esiste un andamento temporale della malattia subclinica ventricolare sinistra in quanto la crescita somatica supera la crescita pediatrica di cardiomiociti. Inizialmente è presente una forma di cardiomiopatia dilatativa caratterizzata da segni ecocardiografici di ridotta contrattilità e dilatazione del ventricolo sinistro (LV). Nel tempo, dopo un periodo di benessere compaiono segni coerenti con una cardiomiopatia restrittiva (RCM) con normale o ridotta dimensione del LV e spessori delle pareti ridotti.

MONITORAGGIO DELLA CARDIOTOSSICITÀ: Le linee guida concordano che lo screening per la cardiomiopatia dovrebbe iniziare entro due anni dalla conclusione della terapia e continuare per un minimo di ogni cinque anni successivi. Nei pazienti a rischio più elevato lo screening può essere più frequente. I controlli prevedono una valutazione accurata dell'esame obiettivo e l'elettrocardiogramma che non ha un valore specifico. Ecocardiografia: è la modalità raccomandata per la sorveglianza, la precoce identificazione della disfunzione cardiaca asintomatica e il monitoraggio dei pazienti sintomatici. E' la tecnica più comune per la valutazione della funzione cardiaca. L'FE è il parametro più usato per studiare la funzione sistolica del VS, ma si altera solo tardivamente quando il danno diventa conclamato. Il monitoraggio deve includere anche la stima della massa ventricolare e la valutazione della funzione diastolica, le cui alterazioni sembrano precedere quelle sistoliche specie nell'evoluzione verso forme di cardiomiopatia restrittiva. Attualmente vengono utilizzati nuovi approcci di imaging: Doppler tissutale, tecniche di Speckle-Tracking, l'ecocardiografia 3D. Importante è l'utilizzo della risonanza magnetica. Biomarcatori serici sono sempre più utilizzati per valutare la cardiotoxicità durante e dopo la terapia.

POSSIBILI STRATEGIE PREVENTIVE:
Prevenzione primaria: Sono state esplorate alcune tecniche e terapie cardioprotettive potenziali con risultati ancora incerti: riduzione della dose cumulativa, modifica del piano terapeutico e della velocità di somministrazione del farmaco, utilizzo di analoghi e derivati delle antracicline, sistemi innovativi di trasporto del farmaco, supplementi dietetici quali coenzima Q10 e la L-carnitina. E' stata proposta cardioprotezione farmacologica con farmaci quali dexrazoxano, la somministrazione a dosi elevate di antagonisti del sistema renina-angiotensina, beta-bloccanti cardioselettivi e statine. Osservazioni sperimentali hanno valutato l'uso del Sildenafil e Adiponectina. *Prevenzione secondaria:* Gli ACE-inibitori: i. come l'enalapril riducono il post-carico prevenendo gli effetti cardiovascolari dell'angiotensina. II. Le prime evidenze hanno fallito nel dimostrare un beneficio, dal momento che i miglioramenti inizialmente ottenuti vengono persi dopo 6-10 anni. Beta-bloccanti: l'azione antagonista sul recettore β_1 -adrenergico

potrebbe avere effetti benefici. Nello specifico il carvedilolo, un beta-bloccante non selettivo, si è rivelato essere un'attraente opzione terapeutica: in aggiunta agli effetti benefici del blocco β -adrenergico, questi è in grado di ridurre il post-carico ed ha mostrato di possedere importanti proprietà anti-ossidanti. Infine gli studi su un numero limitato pazienti hanno evidenziato che nonostante la minore capacità di esercizio, quando i pazienti sopravvissuti esercitano attività aerobica routinaria, possono raggiungere significativi miglioramenti. Dato i ben documentati benefici dell'esercizio nella popolazione generale e nelle popolazioni non oncologiche a rischio di CHF, esiste una forte raccomandazione all'esercizio aerobico.

TUMORI A CELLULE GERMINALI: I RISULTATI OTTENUTI DALL'AIEOP

M. Terenziani

Milano, Italy

I tumori germinali pediatrici rappresentano un gruppo di tumori che manifestano una maggiore eterogeneità e complessità rispetto alla stessa patologia diagnosticata in età adulta. Ciò è evidente a partire dall'età di insorgenza (range di età molto ampio: dalla diagnosi in utero fino all'adolescenza avanzata), dalle diverse sedi (gonadiche ed extragonadiche), dalle varie componenti istologiche, diversamente rappresentate in base all'età del bambino e alla sede in cui la malattia si manifesta. A questa complessità va aggiunto che, in genere, la malattia gonadica degli adolescenti è assimilabile, per presentazione clinica e fattori prognostici, ai tumori germinali dell'adulto, con i quali condivide anche l'anomalia cromosomica tipica, assente invece nei tumori germinali dei neonati e dell'infanzia. Il trattamento chirurgico rappresenta un elemento fondamentale, e in alcuni casi unico, nella strategia terapeutica dei tumori germinali pediatrici. Un'accurata stadiazione chirurgica iniziale permette la precisa definizione dello stadio della malattia e di conseguenza la successiva corretta "risk-based" pianificazione terapeutica. Nel caso dei teratomi puri (maturi e immaturi) in qualunque sede e nei tumori gonadici, qualunque istologia e completamente asportati (stadio I), la chirurgia è l'unico atto terapeutico previsto. Il programma della sola sorveglianza, negli stadi I a localizzazione gonadica, è un atteggiamento condiviso in ambito oncologico-pediatrico, ma molto più discusso in ambito adulto. La possibilità di recuperare i soggetti ricaduti con una terapia efficace, e allo stesso tempo di preservare una parte consistente di pazienti dalla chemioterapia, ci permette di ridurre gli esiti a distanza di questi bambini. La chemioterapia basata sul cisplatino e derivati del platino ha cambiato la prognosi di tutti i tumori germinali e viene routinariamente utilizzata nella malattia metastatica o non operabile, permettendo di ottenere alti tassi di sopravvivenza. L'atto chirurgico sui residui post-chemioterapia, riveste un ruolo importante dal punto di vista diagnostico e terapeutico: permette l'identificazione e la quantificazione istologica dei residui post-che-

mioterapici (tumore vitale, teratoma, residui fibroncrotici, teratoma con trasformazione somatica maligna) e allo stesso tempo rimuove componenti che non sono responsive alla chemioterapia (residui fibroncrotici e teratoma). Tra le varie questioni aperte e oggetto di dibattito, ricordiamo: l'identificazione di categorie di rischio sempre più precise per ridurre, dove possibile, o intensificare, ove necessario, il carico terapeutico; la ricerca di terapie alternative, vista la nota non-chemioresponsività, nei rari casi di teratomi non operabili, o recidivanti; la ricerca di terapie efficaci nei pazienti che ricadono, soprattutto nei casi resistenti/refrattari al cisplatino e l'eventuale ruolo della chemioterapia ad alte dosi. L'alto tasso di recidiva dei casi sottoposti a nefrectomia per un carcinoma renale localizzato evidenzia chiaramente il bisogno di terapie adiuvanti attive al fine di migliorare l'outcome dei pazienti potenzialmente liberi da malattia dopo la procedura chirurgica, ed in particolar modo per i pazienti ad alto rischio di sviluppare una recidiva. I trattamenti più ampiamente studiati e utilizzati in terapia adiuvante comprendono l'interferone alfa (IFN- α), l'interleuchina 2 (IL-2), usati singolarmente o in combinazione, ed i vaccini. Senza dubbio le attese maggiori nel campo della terapia adiuvante del carcinoma renale si concentrano ora sui farmaci a bersaglio molecolare che hanno dimostrato la maggiore efficacia nel setting metastatico. Nel Febbraio 2015 sono stati presentati i risultati dello studio ASSURE. Lo studio è risultato negativo nel dimostrare il beneficio dell'utilizzo per un anno di Sunitinib o Sorafenib nel trattamento adiuvante del carcinoma renale. Recentemente, sono stati pubblicati i risultati dello studio clinico randomizzato di fase III, S-TRAC (Sunitinib Trial in Adjuvant Renal Cancer) che ha valutato l'impiego di sunitinib o placebo per un anno come trattamento adiuvante in pazienti con carcinoma renale ad alto rischio di recidiva. A differenza del precedente studio clinico ASSURE, lo studio S-TRAC ha dimostrato un beneficio di 14 mesi in termini di disease free survival nei pazienti che ricevono terapia adiuvante con sunitinib con un aumento dell'8% di pazienti liberi da malattia a 5 anni. Sono attualmente in corso studi clinici volti a valutare l'efficacia di agenti immunoterapici come terapia adiuvante nel carcinoma renale.

UTILIZZO DELLA TERAPIA ADIUVANTE NEL CARCINOMA DEL RENE

G. Procopio

Milano, Italy

L'alto tasso di recidiva dei casi sottoposti a nefrectomia per un carcinoma renale localizzato evidenzia chiaramente il bisogno di terapie adiuvanti attive al fine di migliorare l'outcome dei pazienti potenzialmente liberi da malattia dopo la procedura chirurgica, ed in particolar modo per i pazienti ad alto rischio di sviluppare una recidiva. I trattamenti più ampiamente studiati e utilizzati in terapia adiuvante comprendono l'interferone alfa (IFN- α), l'interleuchina 2 (IL-2), usati singolarmente o in combinazione, ed i vaccini. Senza dubbio

le attese maggiori nel campo della terapia adiuvante del carcinoma renale si concentrano ora sui farmaci a bersaglio molecolare che hanno dimostrato la maggiore efficacia nel setting metastatico. Nel Febbraio 2015 sono stati presentati i risultati dello studio ASSURE. Lo studio è risultato negativo nel dimostrare il beneficio dell'utilizzo per un anno di Sunitinib o Sorafenib nel trattamento adiuvante del carcinoma renale. Recentemente, sono stati pubblicati i risultati dello studio clinico randomizzato di fase III, S-TRAC (Sunitinib Trial in Adjuvant Renal Cancer) che ha valutato l'impiego di sunitinib o placebo per un anno come trattamento adiuvante in pazienti con carcinoma renale ad alto rischio di recidiva. A differenza del precedente studio clinico ASSURE, lo studio S-TRAC ha dimostrato un beneficio di 14 mesi in termini di disease free survival nei pazienti che ricevono terapia adiuvante con sunitinib con un aumento dell'8% di pazienti liberi da malattia a 5 anni. Sono attualmente in corso studi clinici volti a valutare l'efficacia di agenti immunoterapici come terapia adiuvante nel carcinoma renale.

RISCHIO DI RECIDIVA NEL LINFOMA DI HODGKIN PEDIATRICO: DALLA ESPERIENZA AIEOP AD UNA STRATEGIA COMUNE EUROPEA

M. Mascarin¹, S. Bernasconi², P. Bertolini², M. Bianchi², S. Buffardi², F. Casale², T. Casini², M. Cellini², S. Cesaro², A. Civino², C. Consarino², C. Cosmi², S. D'Amico², R. De Santis², E. Facchini², F. Fagioli², P. Farruggia², C. Favre², L. Felici², D. Galimberti², A. Garaventa², G. Iaria², P. Indolfi², F. Locatelli², M.L. Moleti², P. Muggeo², R.M. Mura², R. Pericoli², K. Perruccio², P. Pierani², M. Pillon², F. Porta², M. Provenzi², S. Rinieri², R. Rondelli², G. Russo², A. Sala², N. Santoro², A. Sau², D. Sperli², A. Todesco², A. Tolva², G. Varasso², F. Verzeznassi², L. Vinti², M. Zecca², E. Lopci², C. Elia², S. Birri², E. Sabatini², E. D'Amore², R. Burnelli²

¹SSD Oncologia-Radioterapia del Giovane e dell'Adolescente, CRO-Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN); ²Per i centri AIEOP, Italy

INTRODUZIONE: Il linfoma di Hodgkin (LH) rappresenta il 6% dei tumori pediatrici ed il 43% di tutti i linfomi nella fascia 0-14 anni. In adolescenza con il 23% è il tumore più frequente e costituisce il 71% di tutti i linfomi [Rapporto AIRTUM 2012, Tumori Infantili]. Diversi fattori prognostici sono stati studiati per individuare sia un gruppo di pazienti "ad alto rischio" di ricaduta che possono beneficiare di terapie più intense, sia un gruppo "a basso rischio" nei quali il carico terapeutico può essere ridotto. I principali fattori di rischio sono lo stadio di malattia ed i sintomi B. Altri sono malattia bulky, estensione extranodale, leucocitosi eosinofila, anemia, piastrinosi e risposta non rapida alla chemioterapia [SmithRS *et al.* JCO 2003; Diehl V *et al.* LancetOncology 2005; Farruggia P *et al.* EJC 2016]. Anche a livello EuroNet si sta cercando di identificare, con PET-TC eseguita dopo i primi due cicli, i pazienti con risposta rapida ed

adeguata alla chemioterapia, che possono evitare il trattamento radiante [Mauz-Körholz C *et al.* JCO 2015; Friedman DI *et al.* Blood 2010].

SCOPO DELLO STUDIO: Dal 1983 al 2016 l'Associazione Italiana di Emato-Oncologia (AIEOP) ha condotto 4 studi consecutivi su circa 2000 pazienti (pz) con LH dell'età pediatrica: MH83 e MH89 (0-15 anni); MH96 ed LH2004 (0-18 anni). Scopo della presente analisi è valutare i principali fattori di rischio di recidiva.

PAZIENTI E METODI: Dal febbraio 1983 al dicembre 2014, sono stati reclutati in protocolli clinici AIEOP 2024 pz e 1973 pz, (821 F e 1152 M, di età mediana 12,8 anni, range 0,9-18) sono risultati eleggibili per l'analisi. MH83 211 pz, MH89 254 pz, MH96 560 pz, LH2004 948 pz. L'istotipo più frequente è la sclerosi nodulare (71%), seguito da cellularità mista (16%), prevalenza linfocitaria (9,5%), forme non altrimenti classificabili (2%), deplezione linfocitaria (1%), forma comune ricca in linfociti (0,5%). Stadio: I 11%; II 48,5%; III 23%; IV 17,5%. Sintomi: A 64%, B 36%. Malattia Bulky 48%. Gruppo di terapia: 1° 25%, 2° 23%; 3° 52%.

RISULTATI: Con un FUP mediano di 8 anni (range, 1-28), la Overall Survival (OS) complessiva a 5, 10 e 15 anni è risultata pari a 95%, 93% e 92,3% rispettivamente. Si sono verificate 85 progressioni (4,3%), 237 ricadute (12%) e 126 morti (6,4%). La OS a 5 e 10 anni per protocollo è: MH83 (91,9% e 88%), MH89 (97,2% e 96%), MH96 (95,5% e 93%), LH2004 (94,8% e 94,3%) (Figura 1).

Figura 1.

Fattori di rischio prognosticamente favorevoli per la EFS a 10 anni sono risultati: la malattia non-bulky (89% vs 81% a 10 anni), gruppo terapeutico G1 vs G2 vs G3, risposta radiologica completa o RP>50% nella valutazione ad interim, risposta alla fine della CT (analizzata su 1460 pz: EFS a 10 anni se RC 86,2%, vs RP>50% 85,4%, vs SD 25%, vs PD 17,5%), intervallo diagnosi-ricaduta >24 mesi, istotipo a prevalenza linfocitaria e cellularità mista, trial MH89 (Figura 1). Infine un'analisi su 184 pts del trial LH 2004 con massa Bulky e PET-TC monitorata anche dopo 4 cicli di chemioterapia, ha mostrato una migliore EFS a 5 anni per i pazienti con concordanza interimPET negativa e TC con RP>75% in volume, rispetto a quelli con sola interimPET negativa ed a quelli con interimPET ancora positiva (90% vs 67% vs 53%; p<0,001) [Lopci E *et al.*, SNMMI, Denver 2017].

CONCLUSIONI: La capacità di predire il rischio di recidiva in una patologia come il LH con una EFS superiore all'85%-90% è estremamente difficile. Le ragioni del fallimento terapeutico possono essere diverse: sottotrattamento, santuari di malattia non FDG- avida, resi-

stenza biologica (grey zone lymphoma), ecc. Gli studi AIEOP hanno permesso di ottenere risultati in linea con la letteratura internazionale e con un carico terapeutico progressivamente ridotto specie per quanto riguarda la radioterapia, in accordo con quanto proposto dagli attuali studi collaborativi europei.

RECIDIVA DEL LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO DOPO TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA: APPROCCIO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

M. Picardi

Divisione di Ematologia, AOU Federico II, Napoli, Italy

Esiste una frazione di pazienti con linfoma di Hodgkin classico che non risponde alla chemioterapia di prima linea, definiti come refrattari (progressione durante il trattamento o recidiva entro 3 mesi dalla fine della terapia di prima linea) o che ricadono dopo aver ottenuto la remissione completa. Tutti gli studi confermano che circa il 60% dei pazienti con malattia chemio-sensibile, rimane libero da ricaduta dopo alte dosi di chemioterapia e trapianto di cellule staminali emopoietiche (1,2). Inoltre, la mortalità peri-trapiantologica è bassa (inferiore al 5%). Alcuni studi hanno identificato diversi fattori prognostici che influenzano i risultati dopo alte dosi di chemioterapia e trapianto di cellule staminali emopoietiche e che potrebbero guidare la strategia terapeutica nel modo più razionale. Tra i fattori prognostici, la sensibilità alla terapia di salvataggio rimane il fattore più significativo in termini di sopravvivenza. A tale proposito, uno studio francese (3) ha riportato i risultati ottenuti modificando la terapia tra 3 gruppi di pazienti definiti sulla base di uno score prognostico precedentemente costruito dallo stesso gruppo (4). In questo studio, il gruppo a prognosi peggiore era quello composto dai pazienti refrattari alla terapia di prima linea. La Bendamustina è un agente chemioterapico che presenta caratteristiche biochimiche e meccanismo d'azione distinti rispetto agli altri farmaci citotossici. La molecola di bendamustina è formata da un gruppo mecloretaminico, correlato chimicamente a quello di altri agenti alchilanti (clorambucil, ciclofosfamide), e da un anello benzimidazolico, che potrebbe agire come analogo purinico. Modelli preclinici hanno dimostrato che la bendamustina determina danno diretto al DNA e induce apoptosi anche in cellule resistenti ad altri agenti chemioterapici. Nel maggio del 2011, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha consentito l'impiego della bendamustina nel linfoma di Hodgkin. In effetti, sono disponibili pochi dati che hanno dimostrato l'efficacia della bendamustina nel trattamento dei linfomi di Hodgkin pluri-recidivati o non responsivi ad altre terapie, e nel trattamento dei linfomi aggressivi in ricaduta o refrattari (5). Nuovi studi sono necessari sull'impiego della bendamustina come agente singolo o in combinazione con altri farmaci sinergici nel trattamento del linfoma di Hodgkin classico.

BIBLIOGRAFIA

1. Carella AM, Bellei M, Brice P *et al.* High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional

therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica* 2009; 94: 146-148.

2. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH *et al.* Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051-1054.
3. Morschhauser F, Brice P, Ferme C *et al.* Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stemcell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5980-5987.
4. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P *et al.* Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 21-26.
5. Moskowitz AJ *et al.* "Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma." *J Clin Oncol*. 2013; 31:456-460.

VALUTAZIONE E GESTIONE DELLA MALATTIA VENO OCCLUSIVA

P. Quarello

Torino, Italy

La malattia veno-occlusiva (VOD) epatica è una delle più gravi e frequenti complicanze acute del trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE), con un'incidenza stimata tra il 10% e il 60%, in relazione alle caratteristiche dei pazienti, al regime di condizionamento, alla tipologia di trapianto ed ai criteri diagnostici utilizzati nei vari studi. La patogenesi è estremamente complessa e vede coinvolti numerosi fattori (chemioterapia e regimi di condizionamento, irradiazione totale corporea, danno intestinale e neutropenia, coagulazione intraepatica fattori genetici) e porta alla oblitterazione fibrotica delle venule epatiche terminali e delle vene sublobulari, dilatazione e fibrosi dei sinusoidi centrolobulari e necrosi degli epatociti della zona 3. I fattori di rischio per lo sviluppo di VOD possono essere distinti in pre-trapianto (precedente TCSE, ridotto performance status, irradiazione addominale, utilizzo di nutrizione parenterale pre-TCSE, trattamento con farmaci epatotossici, preesistente epatopatia per cause virali, da sovraccarico marziale), che devono essere presi in considerazione, e fattori di rischio correlati al trapianto (timing del trapianto rispetto alla diagnosi, utilizzo di cellule staminali da sangue periferico, irradiazione corporea totale, condizionamento mieloablativo) su cui è possibile agire nella pianificazione della strategia trapiantologica stessa. Caratteristicamente questa complicanza compare entro la terza settimana dall'infusione delle cellule staminali emopoietiche ma non è raro l'esordio anche oltre questo periodo. Clinicamente la VOD è una sindrome caratterizzata da incremento progressivo di peso, ritenzione di liquidi con ascite, epatomegalia ed ittero. Nel periodo post-trapiantologico sono tuttavia numerosi i fattori che possono determinare segni e sintomi suggestivi per VOD per cui non sempre la diagnosi differenziale risulta agevole. Si distinguono diversi livelli di gravità, da forme lievi e reversibili a

quadri di VOD di grado severo che evolvono rapidamente in insufficienza multiorgano caratterizzata da elevata mortalità. Il trattamento si avvale di una terapia di prima linea specifica, che comprende Defibrotide associata a terapia di supporto. E' tuttavia ormai assodato che la possibilità di successo degli interventi farmacologici è direttamente proporzionale alla precocità della diagnosi, tanto più in una patologia ad evoluzione estremamente variabile, la cui severità può spesso essere definita solo retrospettivamente e spesso sulla base del suo esito ultimo. Per questo motivo, gli sforzi degli ultimi anni sono indirizzati verso l'identificazione di parametri biochimici eventualmente predittivi e verso il miglioramento delle tecniche e dei criteri di diagnostica in grado di consentire una diagnosi precoce di VOD.

IL RUOLO DELLA AMFOTERICINA B LIPOSOMIALE NELLA GESTIONE DELLE INFEZIONI FUNGINE INVASIVE NEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PEDIATRICI

S. Cesaro

Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

Le infezioni fungine invasive (IFI) rappresentano un'importante complicanza nel paziente oncoematologico, immunodepresso sia per l'effetto della malattia di base, sia per il trattamento (chemioterapia intensiva, trapianto di cellule staminali emopoietiche). L'incidenza delle IFI è in aumento grazie al per il miglioramento degli strumenti diagnostici quali i biomarcatori predittivi di IFI come il galattomannano, il B-D-glucano, la PCR per DNA fungino e all'utilizzo della TAC che contribuiscono a riconoscere IFI prima classificate come febbre di origine sconosciuta (FUO). La mortalità attribuibile per IFI è in diminuzione rispetto a 2-3 decenni fa e questo è dovuto al trattamento instaurato più precocemente, alla disponibilità di nuovi antifungini usati sia come terapia sia come profilassi oppure di nuove formulazioni di molecole già in uso ma con un profilo di tollerabilità e tossicità elevato da ridurre l'efficacia complessiva. L'amfotericina B liposomiale è stata introdotta più di vent'anni fa per superare il basso indice terapeutico dell'amfotericina B desossicolato e presenta numerose caratteristiche favorevoli che la rendono ancora oggi attuale e più usata nell'ambito delle IFI, anche in età pediatrica: largo spettro d'azione comprendente *Candida*, *Aspergillus*, *Zygomyceti*, *Fusarium*, *Pneumocystis*, ed altre muffe rare, azione fungicida legata alla concentrazione di picco che rende non necessario il monitoraggio terapeutico del livello ematico, poche interazioni farmacologiche che riducono la necessità di modulazione del dosaggio in relazione alle terapie concomitanti, scarsa tendenza ad indurre la comparsa di resistenza in vivo ed in vitro, meccanismo

d'azione unico che facilita l'utilizzo in combinazione con altri antifungini e capacità immunomodulanti della struttura liposomiale in grado di ridurre gli effetti infiammatori legati alla risposta immunitaria dell'ospite all'IFI (1, 2). L'amfotericina B liposomiale, assieme al fluconazolo, rappresenta il farmaco antifungino con minori restrizioni prescrittive legate all'età pediatrica, essendo infatti autorizzato per i pazienti di età da 1 mese a 16 anni mentre micafungina, caspofungina e voriconazolo sono off-label rispettivamente per pazienti di età inferiore a 4 mesi, 12 mesi e 24 mesi; invece, anidulafungina, itraconazolo e voriconazolo non hanno ancora la prescrivibilità per l'età pediatrica (1). L'amfotericina B liposomiale rappresenta, assieme alla caspofungina, il trattamento raccomandato nelle FUO persistenti dopo 72-96 ore di terapia antibiotica a largo spettro con il vantaggio, rispetto alla caspofungina, di avere uno spettro di azione più ampio, in particolare di avere un'attività verso le muffe non aspergillari, caratteristica questa che ne consiglia l'uso nelle IFI possibili o nelle FUO persistenti in pazienti in profilassi con voriconazolo o nei centri dove vi è un'elevata incidenza di IFI da zigomiceti. Nell'ambito delle IFI l'amfotericina B liposomiale rimane uno dei farmaci più usati in età pediatrica da sola o in combinazione. In uno studio retrospettivo (2006-2012) nei centri AIEOP su IFI provate-probabili l'amfotericina B liposomiale è stata usata nel 69% degli episodi di terapia empirica, nel 34% degli episodi di monoterapia, nel 78% degli episodi di terapia sequenziale e nel 53% degli episodi di terapia di combinazione (comunicazione personale). La maggior parte delle IFI erano dovute a *Candida* o *Aspergillus* ma vari lavori pediatrici documentano l'utilità dell'amfotericina B liposomiale anche per altre IFI rare. In uno studio francese su 11 casi di zigomicosi pediatrica documentata, 10 pazienti sono stati trattati con amfotericina B liposomiale al dosaggio di 3-10 mg/kg/die (di cui 3 in associazione con caspofungina) con un sopravvivenza di 8/11 (3). In uno studio del registro internazionale Fungiscope (2006-2015) l'amfotericina B liposomiale è stata usata in combinazione con il voriconazolo in 5/10 episodi di fusariosi pediatrica con una sopravvivenza complessiva di 5/10 pazienti (4). In conclusione, nonostante l'introduzione di nuovi antifungini, l'amfotericina B liposomiale rimane un farmaco essenziale nel trattamento delle IFI in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Aversa F, Busca A, Candoni A, Cesaro S, Girmenia C, Luppi M *et al.* Liposomal amphotericin B (AmBisome) at beginning of its third decade of clinical use. *J Chemother* 2017; 29: 131-143.
2. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013; 73:919-934.
3. Phulpin-Weibel A, Rivier A, Leblanc T, Bertrand Y, Chastagner P. Focus on invasive mucormycosis in paediatric haematology oncology patients: a series of 11 cases. *Mycoses*. 2013;56:236-40.
4. Hassler A, Lieb A, Seidel D, Cesaro S, Greil J, Klimko N, *et al.* Disseminated Fusariosis in immunocompromised children-analysis of recent cases Identified in the Global Fungiscope Registry. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:230-231.

INFERMIERI - Comunicazioni orali

C001

IL RUOLO DELL'INFERMIERE NELLE TERAPIE COMPLEMENTARI IN AMBITO PEDIATRICO CON PARTICOLARE RIGUARDO ALLA GELOTOLOGIA

R. Cocomazzi

Università degli Studi di Foggia, Sede San Giovanni Rotondo (FG), Italy

Il ruolo dell'infermiere nella cura della persona ammalata, soprattutto nel bambino, è particolarmente importante dal punto di vista psicologico, specialmente nell'ambiente ospedaliero in cui egli viene sottratto dalle sue occupazioni quotidiane. L'attenzione al tono dell'umore è in grado di determinare una migliore compliance alle cure e un benefico effetto in tutti i pazienti, in particolar modo nel periodo dell'età evolutiva. In questo lavoro approfondiamo i meccanismi che sono alla base della risata, campo di indagine della Gelotologia, intesa come momento di svago e di allontanamento dalle tensioni per il bambino. L'utilizzo delle terapie complementari nella cura del piccolo ammalato è risultato da molti anni una valida possibilità da affiancare alle cure tradizionali. La Clownterapia, in particolare, ha dimostrato i suoi benefici. Abbiamo inoltre voluto studiare l'impatto di questa sui principali attori del processo di cura. Gli strumenti utilizzati sono stati due questionari semistrutturati somministrati rispettivamente agli operatori sanitari dei reparti di UOC Pediatria Generale e UOC

Oncoematologia Pediatrica, ai piccoli pazienti e ai loro genitori. I risultati dell'indagine hanno messo in evidenza una variabilità di posizioni: il ricorso a questo tipo di terapia è stato accettato sempre con interesse da genitori e piccoli pazienti. Differenze sono emerse fra gli operatori dei due reparti studiati. Posizioni di insofferenza sono da evitare ed è necessario che proprio l'infermiere, nel suo ruolo di ponte tra le necessità cliniche e quelle della persona, debba farne comprendere l'utilità proprio ai più scettici e a coloro che non ritengono utile il ricorso a tali attività.

C002

PROGETTO PEDIATRIC ONCOLOGY EXERCISE MANUAL: TRADUZIONE DALL'INGLESE ALL'ITALIANO DI MANUALE PER LE FAMIGLIE CONTENENTE INDICAZIONI SULLA RIABILITAZIONE E L'ATTIVITÀ MOTORIA NEI BAMBINI/ADOLESCENTI AFFETTI DA TUMORE E NEI SURVIVORS DA CANCRO INFANTILE

F. Rossi¹, F. Carraro¹, M. Esposito¹, R. Gasparini¹, E. Giugiario¹, F. Ricci¹, D. Siravegna¹, F. Fagioli¹, M. Capozzolo², N. Casero², M. Barbieri³, M.G. Benedetti³, M. Morri³, G. Devigli⁴, M. Peranzoni⁴, L. Losito⁵, M. Cervo⁶, P. Ciullini⁶, M. Genito⁷, S. Fisco⁸, N. Orsini⁸, D. Panzeri⁹, L. Rizzato¹⁰,

S. Breggiè¹¹, R. Sensi¹¹, B. Simoncini¹¹, M. Sarzana¹², R. Odoni¹³, A. Revel¹³, R. Rossi¹³, D. Dicosta¹⁴, G. Alasia¹⁵, D. Bazzano¹⁵, C. Bruseghin¹⁵, M. Ferrarese¹⁵, C. Giordano¹⁵, L. Longo¹⁵, M. Ravizzotti¹⁵, M. Coppo¹⁶, M. Ghetti¹⁷, N. Petit¹⁷, V. Recchiuti¹⁸

¹A.O. Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita, Centro Coordinatore, Torino; ²A.O. SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria; ³Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ⁴A.S.O. dell'Alto Adige, Comprensorio di Bolzano, Bolzano; ⁵IRCSS E. Medea, Brindisi; ⁶A.O.U. Meyer, Firenze; ⁷Master in Fisioterapia Pediatrica, Firenze; ⁸Istituto Giannina Gaslini, Genova; ⁹IRCCS E. Medea Bosio Parini, Lecco; ¹⁰A.O. di Padova, Padova; ¹¹IRCSS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ¹²Ospedale San Raffaele, Milano; ¹³ASL TO3, Pinerolo (TO); ¹⁴Centro Puzzle, Torino; ¹⁵Corso di Laurea in terapia della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva, Torino; ¹⁶Corso di Laurea Magistrale in Scienze Riabilitative delle Professioni Sanitarie, Torino; ¹⁷Policlinico Umberto I, Roma; ¹⁸Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italy

BACKGROUND: La malattia oncologica e il suo trattamento possono determinare una compromissione delle abilità motorie. Tale morbidità spesso si protrae fino all'età adulta, compromettendo le funzioni motorie dei survivors da cancro infantile. Nonostante molti bambini/adolescenti affetti da tumore necessino di una presa in carico riabilitativa, i dati della letteratura scientifica a supporto e guida degli interventi riabilitativi per questa popolazione sono ancora limitati. Nel 2015 un gruppo di riabilitatori ed oncologi provenienti da vari paesi ha pubblicato i *Pediatric Exercise Oncology Manuals (POEM)*, due testi in lingua inglese dedicati rispettivamente ai professionisti ed alle famiglie, che raccolgono una sintesi delle evidenze scientifiche sulla riabilitazione/attività motoria per bambini/adolescenti affetti o guariti da malattia neoplastica. Non esiste ad oggi un testo in italiano dedicato alle famiglie dei soggetti oncologici in età pediatrica.

OBIETTIVI: Tradurre in italiano il manuale POEM dedicato alle famiglie per consentire una partecipazione maggiormente consapevole del bambino e della sua famiglia ai processi riabilitativi.

MATERIALI E METODI: Tra giugno 2016 e febbraio 2017 il GdL di Riabilitazione ha tradotto il POEM dedicato alle famiglie, progetto che ha coinvolto 38 operatori tra pediatri oncologi, neuropsichiatri infantili, fisiatristi, terapisti della neuropsicomotricità e fisioterapisti che si occupano di bambini/adolescenti affetti da tumore su tutto il territorio nazionale.

RISULTATI: Il POEM rivolto alle famiglie è stato interamente tradotto e sarà presto liberamente scaricabile on-line.

CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI: A parenza da questi documenti si potrà aggiornare la revisione della letteratura scientifica e redigere delle linee guida nazionali per la riabilitazione in oncologia pediatrica.

C003

STUDIO DI COORTE RETROSPETTIVO: "L'ATTIVITÀ FISICA ADATTATA, NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA CANCRO, COME STRUMENTO DI PREVENZIONE E TERAPIA; RICADUTE SULL'ECONOMIA DEL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE"

R. Riccardi¹, C. Rutigliano¹, P. Muggeo², F. De Leonardi², G. Arcamone², C. Novielli², M. Grassi², N. Santoro², R.M. Daniele²

¹Apleti Onlus, Bari; ²Oncologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica, AOUC Policlinico di Bari, Italy

In questo lavoro si è confrontata una coorte storica rappresentata dai pazienti ricoverati che hanno necessitato di consulenza fisiatrica, cui segue il trattamento riabilitativo, che non hanno svolto Attività Fisica Adattata in ospedale ed un gruppo di controllo che ne ha usufruito per 3 sedute settimanali. A Herbinet nel 1997 realizza il progetto "Sport a l'Hospital" attraverso una metodologia che prevede l'adattamento dell'attività sportiva e/o ludico-motoria alle condizioni del bambino ospedalizzato. L'efficacia dell'Attività Fisica Adattata è convalidata dal lavoro "Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review" in cui sono confrontati i risultati di 17 studi che confermano la sicurezza e la fattibilità dell'esercizio fisico in particolare con LLA durante il trattamento medico. L'attività fisica rientra in un lavoro di equipe, attraverso un approccio globale al paziente, adattandosi alle esigenze ed alle volontà dei piccoli pazienti, alla patologia di cui sono affetti, allo stadio della malattia stessa, alle sue capacità, alla presenza o meno di controindicazioni ed agli obiettivi di un programma, assolutamente individualizzato. Il metodo è presente nell'ambito del Progetto Bien Etre dal 2010, presso il reparto di Oncoematologia del Policlinico di Bari. Lo studio ha preso in considerazione i pazienti ricoverati tra il 2007 ed il 2013 ed ha evidenziato come, su 128 consulenze fisiatriche, il 77,3% erano riservate ai pazienti che non avevano svolto Attività Fisica Adattata preventiva e solo il 22,7% erano indirizzate ai pazienti che l'avevano svolta. Illustreremo il percorso eseguito, la metodologia e le attività realizzate con i pazienti.

C004

RUOLO DELL'INFERMIERE NEL CENTRO DI PROTONTERAPIA DI TRENTO. DAL CASE REPORT ALLA REVISIONE DELLA LETTERATURA

A. Oss, G. Pilati, L. Valentini

Università degli Studi di Padova, Master I livello "Infermieristica in Oncoematologia Pediatrica", Padova, Italy

I tumori pediatrici rappresentano attualmente la seconda causa di morte in età pediatrica con un tasso di mortalità pari a 0.41 ogni 10.000 bambini a livello mondiale. Nel corso degli ultimi decenni l'aspettativa di vita è notevolmente migliorata; tale miglioramento riferito

al tasso di sopravvivenza è dovuto sia alle innovazioni in campo farmaceutico trapiantologico sia all'affinamento delle tecniche chirurgiche e radioterapiche. In questo scenario la Protonterapia, grazie alle peculiarità fisiche dei protoni, potenzialmente potrebbe migliorare la qualità di vita dei pazienti lungo sopravviventi. Il primo centro di Protonterapia in Italia, che si occupa di pazienti oncologici pediatrici, si trova a Trento, ed ha iniziato la sua attività clinica 18 mesi fa. Il Centro è inserito all'interno del Sistema Sanitario Nazionale. Oggetto della tesi è la descrizione della gestione multidisciplinare dei bambini trattati presso tale struttura, l'individuazione del ruolo dell'infermiere nell'assistenza dei piccoli pazienti e la presentazione di un case report. I soggetti considerati sono i piccoli pazienti trattati con protoni, focalizzando la nostra attenzione su un caso clinico: una bambina affetta da Cordoma della base cranica e trattata presso il Centro di Protonterapia di Trento. Si è cercato di definire quale sia il ruolo dell'infermiere che lavora presso tale struttura. Dalla tesi emerge come l'utilizzo di protoni offra potenziali vantaggi, soprattutto in termini di minor tossicità acuta e tardiva in seguito alla radiazione a parità di controllo locale della malattia.

C005

PAZIENTI PEDIATRICI CON TUMORI OSSEI: RITORNO ALLA QUOTIDIANITÀ DOPO LA TERAPIA

M. Villa, D. Valsecchi, S. Macchi

Fondazione IRCCS Istituto Tumori Milano, SC
Pediatrica, Milano, Italy

BACKGROUND: Il progressivo aumento della sopravvivenza nei pazienti affetti da tumori pediatrici ha permesso di dare sempre maggior peso al concetto di qualità della vita (QoL). In particolare i pazienti affetti da tumori ossei hanno maggiori rischi di avere una non soddisfacente QoL, a causa delle diverse sequele legate al tumore stesso e ai trattamenti ricevuti (problematiche estetico-funzionali, cardiotoxicità, nefrotossicità, ototossicità, problematiche metaboliche, infertilità).

OBBIETTIVO: Lo scopo è stato quello di analizzare le migliori evidenze disponibili sulle conseguenze della malattia stessa e dei trattamenti ricevuti nei pazienti con tumori ossei in follow-up, in modo da ottenere un quadro generale sull'indice di qualità di vita a breve, medio e lungo termine di questi pazienti.

METODO: Per la revisione sono stati utilizzati i database elettronici PubMed e CINAHL tramite le parole chiave bone cancer; osteosarcoma; Ewing sarcoma; late effects; neurocognitive; pediatric cancer; quality of life; survivors.

RISULTATI: Sono stati valutati 29 articoli, eterogenei per popolazione di pazienti inclusi (età, tipo di tumore, tempo dal trattamento) e di strumenti di valutazione della QoL. Il cambiamento fisico conseguente alla chirurgia, sia essa conservativa o demolitiva comporta limitazioni funzionali e strutturali, che unitamente a deficit muscolo-scheletrici, possono essere di ostacolo

all'assunzione dei ruoli sociali e in generale influenzare la QoL con impatto sull'autostima e sulle relazioni interpersonali

DISCUSSIONE: Poiché negli adolescenti lo schema corporeo non è ancora completamente sviluppato la malattia può interferire con i processi di elaborazione della propria identità e della definizione dell'immagine di sé. Accanto ad emozioni negative, sono stati rilevati anche sentimenti di speranza e maggior ottimismo nei confronti della vita, in particolare nei pazienti in follow up a lungo termine.

CONCLUSIONI: È importante comprendere le esperienze di questi pazienti allo scopo di sostenere nel miglior modo possibile i guariti nel loro percorso di reintegrazione sociale.

C006

LA MUCOSITE ORALE NEL PAZIENTE PEDIATRICO CON LEUCEMIA LINFATICA ACUTA: CASISTICA IN UN SINGOLO CENTRO

C. Treccani

Università degli Studi di Brescia, Italy

La leucemia linfatica acuta (LLA) rappresenta il tumore più frequente in età pediatrica, il cui trattamento cardine è la chemioterapia. Nello studio si è posta l'attenzione sulla principale complicanza durante il trattamento chemioterapico nei bambini, ovvero la mucosite orale (Figura 1).

ISTRUZIONE OPERATIVA MUCOSITE ORALE U.O. ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA (Spedali Civili Brescia)					
Grado	G0	G1	G2	G3	G4
Mucosa	☐ Senza ulcerazioni	☐ Arrossamento localizzato o eritema a chiazze	☐ Ulcere localizzate	☐ Ulcere profonde estese	☐ Ulcere molto profonde estese

CONDIZIONI CLINICHE			
Lesioni ☐ NO ☐ Afte ☐ Ulcere ☐ Placche ☐ Membrane	Labbra ☐ Normale ☐ Secchezza ☐ Ulcere	Salivazione ☐ Normale ☐ Xerostomia ☐ Scialorrea	Ipertrofia mucosa gengivale ☐ SI ☐ NO ☐ GVHD
Sanguinamenti ☐ SI spontaneo ☐ SI provocato ☐ NO ☐ Petecchie	Imbiancamento ☐ SI ☐ NO	Eritema c/o disepitelizzazione ☐ SI ☐ NO	Alimentazione ☐ normale/solida ☐ morbida ☐ liquida ☐ nessuna

MEDICAZIONE			
Medicazione ☐ Preventiva ☐ Preventiva +	Frequenza pulizia ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	Presidi ☐ Spazzolino ☐ Garze ☐ Sciacquo ☐ Tampone ovattato	Autopulizia ☐ SI ☐ NO
Terapia Analgesica ☐ SI ☐ NO	Visita odontoiatrica ☐ SI ☐ NO	Tampone orale ☐ SI ☐ NO	Sigla compilatore:
Grado dolore.....	Data Esito.....	Data Esito.....	

RISOLUZIONE MUCOSITE:
SI NO

Data..... Sigla.....

Medicazione preventiva: Collutorio Clorexidina 0,12% + Antimicotico;
Medicazione preventiva +: M Mucosyte Co Consodyl C Caphosol
G Gelclair Cl Ciclosporina T Tranex
A Aminogam Cl Curasept 0,20% B Bistelan
AA Amoxicillina/Acido clavulanico

Figura 1.

Essa consiste nell'infiammazione della mucosa e nell'ulcerazione dolorosa delle membrane che rivestono il tratto digestivo. L'obiettivo dello studio è l'analisi della gravità e delle manifestazioni della mucosite attraverso la raccolta dati delle cartelle mediche ed infermieristiche del reparto di Oncoematologia pediatrica dell'Ospedale Civile di Brescia, prendendo come popolazione di riferimento bambini tra 0-18 anni con diagnosi di LLA; in sei mesi di ricerca sono stati individuati 21 casi. L'analisi dei dati è stata successivamente confrontata con la letteratura internazionale di riferimento. I risultati più considerevoli mostrano come i pazienti con LLA ad alto rischio (48%), sottoposti a cicli chemioterapici più aggressivi, sviluppino mucosite orale più precocemente: tra i farmaci più utilizzati ci sono il metotrexato (57% dei casi) e l'asparaginasi (52%), considerati ad alto potere citotossico. Inoltre, maggiore è il grado di mucosite rilevato, maggiore è il dolore percepito; infine, l'assenza dell'intervento educativo aumenta le probabilità di ricovero ospedaliero. In conclusione, l'analisi dei dati conferma le evidenze scientifiche disponibili. La presenza di mucosite si associa ad un'importante compromissione della qualità di vita; per questo, la prevenzione prima del trattamento chemioterapico è necessaria. Nel reparto di Oncoematologia pediatrica è stata creata un'istruzione operativa al fine di prevenire l'insorgenza di mucositi e di definire gli interventi terapeutici in caso di mucosite in atto.

C007

STUDIO OSSERVAZIONALE SUL LUTTO DISFUNZIONALE NELLA RELAZIONE DI CURA

F. Piccioni, I. Ciaralli

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

La professione di infermiere porta ad affrontare problemi tecnico/assistenziali, ma soprattutto a confrontarsi con se stesso. Vedere, sentire e toccare da vicino la sofferenza dei pazienti e della loro famiglia, sono atti ai quali difficilmente si può essere davvero preparati specialmente nella realtà del lutto. Gli infermieri del Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica sono i Professionisti dello studio, da qui è partita l'idea, dove purtroppo gli infermieri si trovano più spesso a vivere il disagio del fine vita, pur sostenendo di essere appagati al 100% della propria professione (Figura 1). La ricerca è stata svolta somministrando un questionario ottenendo il 90% di adesione. Dai risultati il 68% degli infermieri si dichiara insoddisfatto sulla formazione in tema di elaborazione del lutto, percentuale che si riduce tra i più giovani. L'infermiere risulta essere un professionista che somatizza molto del suo lavoro, pur non rendendosene conto, non dichiara mutamenti fisici, barrando sul questionario successivamente uno o più sintomi chiaramente correlati ad essi quali: cefalea, esaurimento fisico, alterazione dei parametri cardiorespiratori e tensione muscolare. Emerge forte la necessità di un supporto all'elaborazione del lutto nel 90% degli intervistati.

CONCLUSIONI: L'elaborazione del lutto professionale coinvolge pesantemente l'infermiere, senza variabili di sesso o età, che assiste il morente; risulta insoddisfatto

sul grado di conoscenze personali, che aumentano le problematiche relazionali soprattutto con il paziente. Si riscontra minore somatizzazione in presenza di maggiore formazione. Si propone un progetto per l'inserimento di un gruppo di sostegno isorisorse come supporto ai professionisti che assistono i pazienti nel fine vita.

Figura 1.

C008

UTILIZZO DELLA VENTILAZIONE MECCANICA NON INVASIVA IN ONCOEMATOLOGIA: RUOLO INFERMIERISTICO NELLA PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE ASSOCIATE AL DISTRESS RESPIRATORIO

M. Amicucci, I. Ciaralli

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

SCOPO DELLO STUDIO: Nonostante la Ventilazione meccanica non invasiva (NIV) sia un trattamento che necessita una prescrizione medica gli infermieri, spesso, agiscono come campanello d'allarme. Talvolta, però, può capitare di non saper riconoscere tempestivamente segni e sintomi di distress respiratorio e/o non saper gestire in maniera adeguata i device di NIV in un reparto di degenza, andando quindi incontro a complicanze come l'arresto respiratorio, l'intubazione e le infezioni correlate, specialmente nel paziente oncoematologico.

MATERIALI E METODI: Analisi critica della letteratura di riferimento, attraverso una revisione di articoli scientifici in merito alla tipologia di supporto ventilatorio Helme-CPAP. Proposta di un progetto di studio educativo/osservazionale, in merito all'utilizzo di tale metodica da parte del personale infermieristico e i possibili risvolti futuri sull'assistenza.

RISULTATI ATTESI: L'infermiere che lavora presso le unità operative di oncoematologia, deve saper riconoscere il bisogno dell'utilizzo della NIV e saperla gestire. A supporto di ciò si propone di: - implementare la conoscenza e l'importanza dell'utilizzo di schede di riconoscimento dei segni e sintomi di distress respiratorio (es. Bedside Pews); - implementare la formazione del personale e le competenze riguardo la gestione infermieristica della NIV, attraverso l'elaborazione di un protocollo dedicato.

C009

EFFETTI COLLATERALI DELLA CHEMIOTERAPIA, COSA CI POSSONO DIRE LE DIAGNOSI INFERMIERISTICHE SUI BISOGNI DEL PAZIENTE PEDIATRICO

G. Gerra, M. Crotti Partel

Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

In Italia si diagnosticano annualmente circa 164 casi di tumore maligno per milione di bambini (0-14 anni) e 269 casi per milione di adolescenti (15-19 anni). La chemioterapia riveste un ruolo fondamentale nel trattamento terapeutico. La somministrazione di farmaci antitumorali o citotossici ha la capacità di interrompere lo sviluppo delle cellule tumorali ma presenta anche effetti collaterali che si ripercuotono sulla qualità di vita del paziente pediatrico e richiedono competenze infermieristiche specifiche per la loro gestione. Presso l'Oncoematologia pediatrica dell'ASST Spedali Civili di Brescia vengono effettuati circa 450 ricoveri all'anno di questi il 30% sono dovuti ad effetti collaterali del trattamento. L'Ospedale dei Bambini di Brescia è un presidio certificato Joint Commission International dal 2012 nel quale sono utilizzate le Diagnosi Infermieristiche NANDA. Per analizzare l'incidenza del problema e le ricadute assistenziali è stato condotto uno studio retrospettivo analizzando la documentazione clinica e mettendo in correlazione Diagnosi Medica di ingresso, Diagnosi Infermieristiche aperte durante il periodo di ricovero e interventi erogati (Figura 1).

Figura 1.

Nel periodo gennaio-luglio 2016 sono stati ricoverati 276 bambini di questi, 77 rappresentano riammissioni per complicanze del trattamento chemioterapico. I risultati dello studio dimostrano, al pari della letteratura, che la neutropenia febbrile, con il 71%, è la più frequente complicanza della chemioterapia. Lo studio ha però permesso di analizzare anche l'attività infermieristica, nello specifico sono state aperte 305 Diagnosi infermieristiche (media 4 diagnosi/paziente) tra le principali: rischio di infezione, compromissione del comfort e infezioni opportunistiche. Le Diagnosi infermieristiche si sono dimostrate un utile strumento per contestualizzare e orientare l'assistenza infermieristica.

C010

PERCEZIONE DEI SINTOMI DA CHEMIOTERAPIA: CONCORDANZE E DISCREPANZE TRA PAZIENTI E GENITORI. QUESTIONARIO CON 31 SINTOMI CHE VALUTA FREQUENZA, INTENSITÀ E DISAGIO

S. Macchi, D. Valsecchi, M. Villa

Fondazione IRCCS Istituto Tumori Milano, SC Pediatria, Milano, Italy

SCOPO: Lo scopo dello studio è stato quello di valutare le concordanze e le discrepanze tra genitori e figli nella percezione dei sintomi avvertiti una settimana dopo aver terminato un ciclo di chemioterapia.

METODI: Una valutazione indipendente del verificarsi dei sintomi è stata ottenuta dagli adolescenti con tumore e dai loro genitori somministrando la versione italiana del Memorial Symptom Assessment Scale 10-18. Le concordanze sono state valutate utilizzando (1) coefficiente K di Cohen (2) percentuale di concordanza positiva (3) percentuale di concordanza negativa (4) test di McNemar.

CAMPIONI: Sono stati arruolati 38 pazienti di età compresa tra i 10 e i 17 anni (età media 14,3, DS 2,21) ed i rispettivi genitori, previa firma del consenso informato ed assenso dei minori. Il campione era formato per il 42% da maschi e 38% da femmine; il 35% affetto da osteosarcoma, il 35% da tumore cerebrale; il 10% da Ewing ed il rimanente da altri tumori solidi. I questionari forniti dai genitori sono stati compilati per il 52% dalle madri, il 13% dai padri il 35% da entrambi. Il 30% dei pazienti era in progressione di malattia, il 7% in follow up.

RISULTATI: I pazienti hanno riferito una media di 11,55 sintomi (DS 6,29; range tra 3 e 24) mentre quella dei genitori era 12,55 (DS 5,73; range tra 5 e 22). I sintomi più segnalati sono stati mancanza di energia, nausea, perdita dei capelli, perdita di appetito e sensazione di "essere nervoso" sia dai pazienti che dai genitori, ma in ordine differente. Dall'analisi dei dati è emerso che 19 dei 31 sintomi erano concordanti.

CONCLUSIONI: I genitori raramente hanno sotto-stimato i sintomi dei figli mentre le discrepanze maggiori si sono avute nei sintomi di origine psicologica (sensazione di tristezza, preoccupazione, sensazione di irritabilità).

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA: Sono necessari approcci efficaci per migliorare la comunicazione tra genitori e figli in modo da ottenere una sempre più precisa valutazione e gestione dei sintomi.

C011

STUDIO TRASVERSALE SUL BAMBINO ONCOLOGICO: "MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ ASSISTENZIALE IN RELAZIONE AL MODELLO CONCETTUALE ORGANIZZATIVO"

V. Di Giovine

Università degli Studi di Foggia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

INTRODUZIONE: E' importante studiare l'assistenza infermieristica erogata al bambino affetto da tumore e le gravi conseguenze che possono riflettersi sulla sua qualità di vita.

OBIETTIVI: Come è migliorata la qualità di vita nei bambini oncologici utilizzando il modello concettuale organizzativo di Nancy Roper e se è diminuita la percentuale degli episodi di burnout.

MATERIALI E METODI: E' stato condotto uno studio di tipo trasversale descrittivo, tramite osservazione partecipante. Il campione è formato da 134 persone (89 donne e 45 uomini) di età compresa tra i 24 e i 60 anni. Sono stati considerati 22 infermieri facenti parte dell'U.O. di Oncoematologia Pediatrica di Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (FG) e di 112 caregiver di bambini oncologici, assistiti presso tale struttura. Gli strumenti utilizzati sono stati 2 differenti questionari sviluppati ad hoc, somministrati ad infermieri del medesimo reparto e a caregiver dei bambini oncologici. Per l'analisi dei risultati è stato utilizzato il software R che ha permesso di confrontare i dati raccolti in modo da rispondere alle domande di ricerca.

DISCUSSIONE: Dopo aver analizzato le risposte dei questionari è risultato che: i caregiver sono soddisfatti dell'assistenza fornita dall'equipe infermieristica (92%), gli episodi di burnout sono diminuiti (46%), la conoscenza del bambino aumenta nella presa in carico (36%), vi è maggiore l'efficacia nell'assistenza (18%). Tutti gli intervistati ritengono importante stabilire un'ottima relazione infermiere-bambino per la qualità assistenziale erogata.

CONCLUSIONI: Il modello organizzativo assistenziale di Nancy Roper risulta produttivo e portatore di ottimi risultati.

C012

PROCEDURE INVASIVE E PAZIENTE ONCOLOGICO PEDIATRICO: QUALI INFORMAZIONI SONO RITENUTE ESSENZIALI DAL GENITORE? INDAGINE ESEGUITA NELL'UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI PADOVA

E. Luvisotto, A. Cappellari, M. Grossule, R. Vomiero
Università degli Studi di Padova, Italy

Durante il percorso di cura, i bambini con malattie oncoematologiche sono sottoposti ripetutamente a procedure invasive, tra queste le più frequenti risultano essere la rachicentesi e l'aspirato midollare. Questo studio si propone di indagare quali siano per i genitori di bambini seguiti presso il servizio di Oncoematologia Pediatrica, le informazioni più rilevanti da conoscere prima di tali procedure invasive. Lo studio è stato condotto dal 9/11/2016 al 30/11/2016 presso il Day Hospital, il reparto di degenze e la sezione Trapianti dell'unità di Oncoematologia Pediatrica di Padova. È stato inviato tramite e-mail ai genitori un questionario anonimo compilabile mediante smartphone o PC composto da 31 items suddivise in 8 sezioni. Nella maggior parte delle domande è stata utilizzata una scala Likert

da 0 a 6 con descrittori qualitativi (0= poco importante, 6=essenziale). Il campione è costituito da 34 genitori, 14 maschi e 20 femmine. I pazienti sono bambini dagli 0 ai 13 anni a cui è stata diagnosticata una patologia onco-ematologica dal 2010 al 2016, per la quale è stato necessario eseguire almeno un aspirato midollare o rachicentesi. Dall'analisi dei dati è emerso che i genitori hanno risposto con valori la cui mediana è stata maggiore di 4 ("importante"), e nella maggior parte degli items compresa tra 5 e 6 sulla scala Likert. Dallo studio emerge il bisogno del genitore di essere coinvolto nel processo di preparazione del proprio figlio alla procedura. Ciò implica la necessità di un'adeguata informazione dello stesso e l'avviamento di un processo di collaborazione personale-genitore.

C013

ASSISTENZA SPIRITUALE AL PAZIENTE STRANIERO TERMINALE. ESPERIENZA ALL'ISTITUTO GIANNINA GASLINI DI GENOVA

C. Verardo, C. Badino, M. Conte, F. Naselli,
L. Manfredini, O. Vianello, G. Nulchis, S. Bianchi,
M. Deiana

UOC Oncologia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

BACKGROUND: In Italia risiedono circa 5 milioni di stranieri e molti usufruiscono di assistenza sanitaria. Inoltre è in aumento il numero di persone che raggiunge il nostro paese per ricevere cure sanitarie di eccellenza. Nel dipartimento di Emato-Oncologia del Gaslini nel periodo 01.2015 – 12.2016, 40 bambini extracomunitari affetti da tumore sono stati presi in carico. Come emerso da una nostra precedente esperienza la necessità di un'offerta spirituale multiculturale in particolare nella fase terminale di malattia è risultato essere il bisogno principale. Ciò è in sintonia con quanto presente in letteratura (Pub Med e Cochrane)

METODI: Il lavoro è stato articolato in due fasi: 1. Revisione della letteratura specifica circa l'accompagnamento spirituale nel fine vita; 2. Analisi degli strumenti e del tipo di offerta disponibile nel nostro Istituto.

OBIETTIVI: 1. Sensibilizzare il personale in assistenza all'importanza dell'appoggio spirituale al paziente straniero in particolare nella fase finale della sua malattia.; 2. migliorare le nostre conoscenze sul concetto di morte nelle principali culture e religioni; 3. favorire le interazioni tra il nucleo familiare e gli officianti delle religioni presenti nel nostro territorio.

RISULTATI: La survey ha dimostrato come sia ancora scarsa la sensibilità al problema del sostegno spirituale al paziente straniero nel nostro ospedale e di conseguenza risultino molto insufficienti gli strumenti fruibili. Nostro obiettivo per il futuro è potenziare questo servizio in considerazione della crescente richiesta dovuta ad un sempre maggior numero di pazienti.

INFERMIERI - Poster

P001

COMPRENSIONE EMPATICA DEL DISAGIO E CURA DI BAMBINI MIGRANTI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

D. Greco

IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, UOC Pediatria Onco-Ematologica, Coordinatrice: Celeste Ricciardi, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

Un tempo il “diverso” era sinonimo di estraneo perché di fatto lontano. Ora questo straniero si è repentinamente avvicinato, si è fatto vicino restando però straniero; e noi, il “diverso” che cercavamo nei viaggi, nella cucina o nella musica lo abbiamo ora a portata di mano. Come conseguenza sempre più bambini stranieri frequentano i reparti pediatrici degli ospedali italiani. In ambito sanitario, in particolar modo per quanto riguarda il reparto di oncoematologia pediatrica, una delle prime figure ad avere un approccio più ravvicinato ed un contatto più intimo con i giovanissimi pazienti migranti è senza dubbio l’infermiere. Si pongono però problemi di carattere comunicativo; prima fra tutte la barriera linguistica, ma anche quella culturale. Adolescenti e bambini provenienti da contesti diversi, possono associare un differente significato alla malattia oncologica, e possono esprimere in modi da noi poco interpretabili il disagio. La qualità della relazione di fiducia che si instaura tra infermiere e paziente

determina il risultato finale dell’assistenza ma, in presenza di appartenenze eso-culturali, quando cioè i protagonisti della situazione assistenziale non si riconoscono nella medesima influenza socio-culturale, l’intero processo diagnostico-assistenziale potrebbe risultare pesantemente compromesso pertanto risulta indispensabile prestare costante attenzione alla qualità della relazione di aiuto con il paziente straniero. Questo mio lavoro nasce dalla volontà di indagare lo “stato di salute” della relazione tra infermieri e piccoli pazienti migranti, ricercandone le variabili che lo migliorano o lo peggiorano.

P002

EDUCARE BAMBINI E CAREGIVERS ALLA GESTIONE DELLA MUCOSITE DEL CAVO ORALE: CREAZIONE DI UNA BROCHURE DEDICATA

G. Ciabatti, A. Crotti

Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano, Italy

INTRODUZIONE: La mucosite del cavo orale è un quadro patologico presente in circa l’80% dei bambini/adolescenti sottoposti a chemioterapia. A seconda del grado di presentazione clinica, alla patologia si associano problematiche quali dolore intenso e infezione. Al fine di ridurre la gravità e le possibili complicanze del quadro, risulta necessario attuare interventi preventivi coinvolgendo in questo processo i caregivers.

OBIETTIVI: Realizzare uno strumento educativo rivolto a bambini e adolescenti affetti da patologia onco-ematologica al fine di prevenire i principali disturbi causati dalla mucosite al cavo orale.

MATERIALI E METODI: È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle principali banche dati a Giugno 2016; struttura e contenuti della brochure sono stati discussi e condivisi con l'equipe del centro AIEOP di Monza. La distribuzione della brochure all'utenza ha avuto inizio a Febbraio 2017.

RISULTATI: È stata realizzata una brochure indirizzata alle famiglie e pazienti affetti da patologie ematologiche sottoposti a chemioterapia. Il linguaggio utilizzato è semplice; la brochure contiene illustrazioni raffiguranti le azioni preventive da attuare. Lo strumento educativo è stato distribuito ai pazienti e ai caregivers nelle prime fasi di terapia chemioterapica.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: È in corso una raccolta dati (mediante somministrazione di un questionario) rispetto ai benefici dello strumento informativo che vada a confermare quanto il processo educativo sia fondamentale per il processo assistenziale stesso.

P003

MASTER "INFERMIERISTICA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA"

L. Cosma, M. Bernardi, A. Vedovetto, N. Celon, N. Trevisan, G. Basso

Università degli Studi di Padova, Italy

Il paziente oncoematologico pediatrico è portatore di bisogni assistenziali che richiedono competenze infermieristiche avanzate, tali da garantire un'assistenza di qualità. Osservando la domanda espressa dai neo-laureati e la contestuale richiesta delle aziende di personale addestrato in modo specialistico, è nata l'esigenza di creare un percorso formativo universitario avanzato, il master di I° livello "Infermieristica in Oncoematologia Pediatrica", all'interno dell'Ateneo di Padova (Figura 1). Le aree tematiche del master prevedevano: - fondamenti di infermieristica pediatrica e trapianto di cellule staminali ematopoietiche; - terapie di supporto, cure palliative e psiconcologia; - ricerca infermieristica e sviluppo di sistemi di qualità. Il corso ha fornito gli strumenti atti a conoscere il bambino e l'adolescente con patologia Oncoematologica e sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche; ha consentito di promuovere il miglioramento continuo dell'assistenza infermieristica favorendo una prassi basata sulle migliori evidenze scientifiche; ha sviluppato una modalità di comunicazione appropriata con le diverse figure coinvolte nel percorso di cura; ha consentito di approfondire progetti di ricerca infermieristica nel campo dell'Oncoematologia Pediatrica, e comprendere l'attività di ricerca clinica. Il programma formativo prevedeva 432 ore accademiche suddivise in periodi di lezioni frontali, laboratori e discussioni di gruppo, e 250 ore accademiche di tirocinio, svolto interamente nella sede dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Al termine del corso è stato proposto un questionario che interro-

gava lo studente sul miglioramento apportato dal master nelle competenze assistenziali nei confronti del bambino Oncoematologico. Il corso è risultato di rilevante importanza all'interno della Rete Oncologica Veneto, in quanto si impegnava a promuovere uniformità di conoscenze e di procedure assistenziali.

Figura 1.

P004

IL TRATTAMENTO DEL DOLORE E DELL'ANSIA PROCEDURALE ATTRAVERSO LA SEDAZIONE ENDONASALE: ESPERIENZA DELLA STRUTTURA COMPLESSA DI PEDIATRIA DI SAVIGLIANO

D. Botta, A. Alladio, E. Castelletto, C. Collina, L. Flego, E. Frulio, E. Martina

S.C. Pediatria, ASL Cn1, Savigliano (CN), Italy

INTRODUZIONE: Il dolore può essere presente in corso di procedure diagnostico-terapeutiche; un'opzione terapeutica per il suo trattamento è l'utilizzo del Fentanil e del Midazolam per via endonasale.

MATERIALI E METODI: L'obiettivo dello studio è valutare l'efficacia della sedazione endonasale nei bambini di età superiore ai 3 mesi afferenti alla S.C. Pediatria del presidio Ospedaliero di Savigliano (Asl Cn1). Per svolgere l'indagine è stata applicata l'istruzione operativa della S.C. Pediatria: "La terapia del dolore e la sedazione attraverso l'utilizzo del Midazolam e Fentanil per via endonasale". Per ogni sedazione endonasale eseguita è stata valutata l'efficacia della manovra in termini di riduzione dell'ansia e

del dolore attraverso la scala di eterovalutazione Flacc. Lo studio è stato condotto da Febbraio 2015 a Febbraio 2017.

RISULTATI: Sono stati raccolti i dati riguardanti 44 sedazioni endonasali utilizzate per svolgere 52 procedure diagnostico-terapeutiche dolorose. Il tasso di successo generale è del 91%. Analizzando dettagliatamente i dati, la percentuale di esiti positivi risulta essere: • 87% per l'aspirato midollare; • 81% per la rachicentesi; • 94% per la medicazione di ustione; • 92% per le manovre di chirurgia minore; • 100% per la cistografia; • 100% per il posizionamento CVP.

DISCUSSIONE: L'alto tasso di successo mette in luce efficacia della sedazione endonasale applicata secondo l'istruzione operativa utilizzata presso la S.C. Pediatria.

CONCLUSIONI: La valutazione e il contenimento del dolore procedurale rappresentano elementi essenziali nell'iter diagnostico terapeutico del paziente pediatrico. La sedazione endonasale è un metodo affidabile per garantire un'assistenza atraumatica ed aumentare l'umanizzazione delle cure in Pediatria.

P005

STUDIO SULLA VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLA MUSICOTERAPIA SUI LIVELLI DI ANSIA NEL PERSONALE INFERMIERISTICO DURANTE LE PROCEDURE IN NARCOSI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

G. Caito¹, M. Duccia², F. Giordano^{3,4}, B. Zanchi³, C. Rutigliano³, G. Natile³, F. De Leonardi⁵, P. Muggeo⁵, D. Daniele⁵, C. Novielli⁵, G. Arcamone⁵, M. Grassi⁵, N. Santoro⁵

¹CPS Infermiere, Servizio Narcosi Oncoematologia Pediatrica, A.O.U.C. Policlinico, Bari; ²Coordinatrice Infermieristica, Oncoematologia Pediatrica, Bari; ³APLETI Onlus, Bari; ⁴Associazione MusicalMENTE Onlus, Altamura (BA); ⁵Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, Reparto di Oncoematologia Pediatrica, Bari, Italy

Il lavoro presenterà gli effetti sui livelli di ansia del personale infermieristico ad opera di un progetto di musicoterapia rivolto al sostegno psicologico di pazienti e familiari dei reparti di Onco Ematologia Pediatrica del Policlinico di Bari. Avviato nell'Aprile 2013, il progetto si è potuto realizzare grazie al coinvolgimento integrato di musicoterapeuta, psicologi, medici, anestesisti ed infermieri. Il servizio di musicoterapia è inserito a pieno titolo come parte dell'approccio al paziente oncoematologico adottato dall'equipe multidisciplinare dell'A.O.U.C. Policlinico di Bari. Nell'ambito dell'oncologia pediatrica la musicoterapia è applicata in modi vari per aiutare il bambino ad affrontare le molteplici problematiche legate ai frequenti ricoveri e alle numerose procedure a cui deve essere sottoposto nelle diverse fasi della malattia oncologica. Lo studio ha inteso verificare gli effetti della musicoterapia sul personale infermieristico del Reparto di Oncoematologia dell'A.O.U.C. Policlinico di Bari, in particolare durante

le procedure invasive quali, l'aspirato osteo-midollare e la somministrazione intratecale di chemioterapici. La valutazione dei livelli di ansia del personale infermieristico, è stata rilevata mediante un questionario con quesiti a risposta multipla e risposta aperta, somministrati a 19 operatori. I risultati dei questionari hanno evidenziato per il 90% apprezzamento per gli effetti della musicoterapia in relazione ad una molteplicità di obiettivi raggiunti durante il periodo di osservazione sia sul personale infermieristico che sui pazienti. In particolare, è emersa la capacità di promuovere nei pazienti un senso di familiarità, l'incoraggiamento a esprimere le proprie emozioni, l'efficacia nel ridurre lo stress dei bambini e dei genitori e offrire supporto all'equipe sanitaria nello svolgimento del proprio lavoro. I risultati completi del lavoro saranno dettagliatamente illustrati nel poster. In conclusione, un sintetico panorama di studi e ricerche svolte a livello internazionale offrirà la contestualizzazione teorica e scientifica di tali risultati.

P006

PREVENZIONE DELLE DERMATITI ASSOCIATE AD INCONTINENZA

S. Fondi, G. Ciliento, I. Ciaralli, V. Intraligi, G. Ciprandi
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

CONTESTO: Le lesioni conseguenti a dermatite associata ad incontinenza (AID) in sede perianale sono una complicanza frequente nei pazienti pediatrici in trattamento chemioterapico. Tale complicanza è aggravata da colonizzazioni intestinali da parte di microrganismi multi resistenti (MDR) che possono dar seguito a gravi infezioni. Con l'intento di contribuire a ridurre la prevalenza di questo problema e conseguente complicanze infettive, abbiamo sviluppato un protocollo specifico per la prevenzione delle lesioni da dermatite in area perianale dovute alle ripetute evacuazioni di feci liquide nei pazienti in trattamento chemioterapico.

OBIETTIVO: Riduzione delle lesioni conseguenti alle dermatiti da contatto mediante l'applicazione di un protocollo specifico per la prevenzione delle dermatiti perianali.

METODI: Il protocollo è stato introdotto nel 2015, ha coinvolto tutti i pazienti ricoverati nel dipartimento di onco-ematologia sottoposti a trattamento chemioterapico, incontinenti o con numero di evacuazioni frequenti. Il protocollo prevede tre tipi di trattamento rispetto i tre stadi di AID. Per il seguente protocollo vengono utilizzati a seconda della gravità delle lesioni: Prontosan per irrigazione, Amuchina spray come antisettico, idrofibra o alginato di calcio all'argento come medicazione avanzate sulla cute lesionata. Tale attività viene esplicata da i genitori adeguatamente formati con la supervisione del personale infermieristico.

RISULTATI: Dal 2015 abbiamo assistito ad una riduzione di pazienti con lesioni anali e all'assenza di infezioni correlate alla colonizzazione intestinale da microrganismi MDR.

CONCLUSIONI: I risultati hanno dimostrato i benefici clinici associati alla continua applicazione del

protocollo con una netta riduzione delle lesioni perianali e delle infezioni ad esse correlate.

P007

LA GESTIONE INFERMIERISTICA DELLE COMPLICANZE DELLE STOMIE INTESTINALI NEL PAZIENTE EMATO-ONCOLOGICO: CASI CLINICI

M. Francesia Berta, S. Ugo, M. Coppola, S. Bersi, F. Cannavale, I. Viali, L. Biondo, L. Casarino, A. Guidali, M. Pizzorni, N. Fausti, C. Rombolà, C. Caserta, A. Giordano, C. Bordonaro, N. Nicolini, M. Raucci, S. Bianchi

U.O.C. Ematologia, I.R.C.C.S. Giannina Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Il bambino immunodepresso è ad alto rischio di tossicità intestinale e rischio di vita. Il trattamento conservativo standard non sempre è efficace e la mortalità complessiva è del 30%. Dal 2008 12 pazienti sono stati sottoposti ad intervento di stomia.

OBIETTIVI: L'approccio infermieristico per la gestione delle stomie nel paziente immunocompromesso.

METODI: Analisi dell'iter gestionale infermieristico in 2 pazienti con stomia, valutando i presidi e i prodotti adottati per impostare una collaborazione interdisciplinare e la creazione di procedure.

RISULTATI: Il paziente affetto da Immunodeficienza, portatore di stomia per perforazione intestinale ha sviluppato: iperemia cutanea, sanguinamento e infezione del moncone. Un secondo paziente affetto da LMA, portatore di stomia per ascesso perianale, ha presentato problematiche al moncone e diastasi della ferita addominale. Il nostro approccio a questo paziente avviene in maniera multidisciplinare, avvalendosi di procedure interne costituite da vari steps, del supporto di un gruppo infermieristico preposto alla gestione delle stomie e della consulenza di altre figure professionali che ci permettono una globale valutazione del caso clinico, della tipologia di intervento da adottare ricercando presidi adeguati. Critici ma fondamentali sono stati l'educazione del paziente/famiglia, la corretta scelta del tipo di presidio e l'utilizzo delle medicazioni standard e/o avanzate più adeguate.

CONCLUSIONI: Il lavoro multidisciplinare, la condivisione dei risultati ottenuti, l'utilizzo dei presidi adeguati e delle corrette procedure nonché la buona gestione del caso clinico con conseguente recupero della cute anche fortemente danneggiata e delle ferite, hanno permesso al personale infermieristico di raggiungere un buon livello di preparazione e competenze.

P008

ASSISTENZA INFERMIERISTICA AL BAMBINO SOTTOPOSTO A RADIOTERAPIA IN SEDAZIONE. ESPERIENZA ALL'ISTITUTO G. GASLINI DI GENOVA

C. Badino¹, C. Camera¹, C. Verardo¹, M. Romagnoli¹, E. Soracco¹, S. Puddu¹, R. Bertolino², N. Olmino²,

R. Locaputo³, L. Belcamino³, C. Contarini⁴, S. Rossin⁴, F. Virga⁴, M. Deiana⁵, R. Pau⁵, M. Conte¹, C. Grattarola⁶, G. Nulchis²

¹UOC Oncologia; ²Day Hospital Emato-Oncologia; ³UOC Neurochirurgia; ⁴UOSD Assistenza Domiciliare e Cure Continuate; ⁵UOSD-TMO; ⁶UOC Anestesia e Rianimazione, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: La RT è utilizzata nella cura di molte patologie oncologiche. Requisito per un corretto trattamento è la collaborazione del paziente che nei bambini piccoli è ottenibile solo con sedazione. All'IGG non esiste un servizio di RT per cui i bambini sono trattati presso l'IST di Genova.

MATERIALI E METODI: Il bambino sottoposto a RT è gestito in DH, il trattamento è erogato 5 gg/settimana. Il trasporto presso l'IST avviene a mezzo ambulanza con infermiera e anestesista dedicati, al termine della seduta il bambino rientra in DH e poi dimesso. E' necessario un digiuno di 6 ore prima della seduta. 15 le infermiere a turno impegnate (10 dell'emato-oncologia-TMO, 3 del servizio di assistenza domiciliare, 2 della Neurochirurgia). Il numero medio di sedute RT/mese/infermiera è di 2.5, il servizio è extra orario di servizio retribuito a gettone. I compiti dell'infermiera sono: 1. Valutare le condizioni del paziente 2. Verificare l'adeguatezza dell'equipaggiamento 3. Gestire il cvc durante la sedazione, 4. Monitorare il paziente al risveglio e durante il trasporto, 6. Valutare la dimissibilità.

RISULTATI: Nel periodo 01.15 -12.16, 55 casi hanno ricevuto RT in sedazione per un totale di 911 sedute. Solo nel 2% dei casi si è verificata una complicanza maggiore dovuta alle condizioni cliniche di base del paziente e non direttamente correlata alla procedura.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza dimostra come sia possibile gestire la RT in sedazione in altro presidio ospedaliero. Tale servizio necessita di un team dedicato, di una solida organizzazione logistica e un'efficiente collaborazione tra le strutture di cura coinvolte

P009

IL CATETERE VENOSO CENTRALE: LA GESTIONE INFERMIERISTICA IN PAZIENTI PEDIATRICI ONCO-IMMUNO-EMATOLOGICI

M. Stefanicchio

Università degli Studi di Foggia, IRCSS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Relatrice tesi Gilda Cinnella, Coordinatrice UOC Pediatria Onco-Ematologica Celeste Ricciardi, Italy

Lo studio è incentrato sulla gestione del catetere venoso centrale, presidio utilizzato frequentemente nei pazienti pediatrici sottoposti a lunghi cicli di chemio e non solo. L'obiettivo dello studio è quello di spiegare il motivo per cui viene posizionato il catetere venoso centrale e soprattutto il tipo di CVC che viene scelto e secondo quale criterio avvenga la scelta. Altro punto è la gestione del catetere venoso centrale, andando ad individuare eventuali errori, che potrebbero portare ad un rischio infezione e nel peggiore dei casi alla rimozio-

ne. Una parentesi è stata fatta anche sul motivo della rimozione del CVC, proprio per andare ad individuare la giusta causa, che sia per emergenza o per il suo inutilizzo. E' stato effettuato uno studio retrospettivo raccogliendo dati presso l' Unità Operativa di Pediatria Onco-immuno ematologica di Casa Sollievo della Sofferenza. Per lo studio sono stati presi in considerazione 50 pazienti che hanno posizionato un qualsiasi

tipo di CVC, in un periodo che va dal 7 gennaio 2015 al 16 giugno 2016. I dati sono stati raccolti attraverso la consultazione dei verbali operatori, forniti dall'equipe di Sala Operatoria della Pediatria Oncologica, dove vengono impiantati i cateteri. In conclusione si andranno ad evincere tutti i risultati, ottenuti tramite calcoli in percentuali con rappresentazione dei dati attraverso tabelle.

Non-commercial use only

INFERMIERI - Relazioni

LE RESPONSABILITÀ DELL'INFERMIERE IN ONCO-EMATOLOGIA-PEDIATRICA

N. Giuliani, M.S. Cicilano

San Giovanni Rotondo, Italy

Con il termine di Responsabilità Professionale Sanitaria ci si riferisce a quella particolare situazione/condizione nella quale il professionista della salute (medico, infermiere o altra figura professionale sanitaria) che abbia commesso un errore fonte produttiva di danno alla persona assistita, nello svolgimento della propria attività ovvero che abbia tenuto una condotta inadeguata, si trova a dover rispondere in ambiti diversi, delle conseguenze del proprio operato. Questi ambiti sono abitualmente ripartiti nelle seguenti fattispecie: penale, civile, amministrativo-disciplinare, deontologico. All'Infermiere sono riconosciute ed attribuite attività autonome in tema di identificazione dei bisogni di assistenza infermieristica e di pianificazione, di gestione e valutazione dell'intervento assistenziale infermieristico, accanto alle tradizionali attività di collaborazione con il medico per quanto attiene la corretta applicazione delle prescrizioni diagnostiche-terapeutiche. Alla realizzazione di questo nuovo e qualificante asset assistenziale si è pervenuti in virtù dell'emanazione della Legge nr.42/99, che ha definitivamente abrogato il vecchio mansionario, fonte quotidiana foriera di conflittualità, e più in particolare per quanto specificatamente attiene le professioni

sanitarie, la tradizionale quanto vetusta distinzione tra "principali" ed "ausiliare", senza tuttavia sgombrare definitivamente il campo dalle incertezze interpretative che il convergere di professionalità diverse ed in precedenza separate rigidamente tra di loro e subordinate in via gerarchica, ha inevitabilmente indotto. La Legge nr.42 del 1999 ha solennemente sancito nella definizione delle attribuzioni di competenza infermieristica tre criteri-guida ed un criterio-limite. In particolare, tra i criteri guida: A) i contenuti del Decreto del Ministero della Salute (nr.739 del 14-09-1994, G.U. nr.6 del 09-01-1995) istitutivo del Profilo professionale dell'Infermiere e del relativo ordinamento didattico; B) i contenuti dei corsi di formazione post-base; c) i contenuti del Codice Deontologico, di recente sottoposto a revisione aggiornata da parte del Collegio IPASVI. A sua volta il criterio limite, esplicitato dalla norma testè richiamata con l'inciso "fatte salve le competenze previste per le professioni mediche", rimanda alla nozione di atto medico ed ai suoi contenuti definitori, che il patrio legislatore nonostante il lungo lasso di tempo intercorso, non è ancora riuscito a codificare in puntuali e rigorosi termini di legge. Nella temperie della modernità è oramai notorio come la responsabilità sanitaria rappresenti da alcuni decenni un contesto caratterizzato da un elevato ed incontrollabile contenzioso, sia a livello civile che penale. E' stato ormai da tempo abbandonato, infatti, quell'antico atteggiamento giurisprudenziale "indulgente" che richiamava la

necessità di valutare l'operato del professionista della salute con "larghezza e comprensione" e considerava l'errore professionale un "disgraziato fardello della scienza medica" a meno che non costituisse una "manifestazione di incapacità palese e grossolana". I motivi dell'attuale assetto della materia, peraltro, non vanno ricercati tanto nel formante legislativo, rimasto sostanzialmente invariato, quanto piuttosto nell'evoluzione dell'interprete intervenuta a livello giurisprudenziale. Negli ultimi anni il legislatore è intervenuto in materia, ossia il DL 158/2012 convertito in L. 189/2012 (c.d. legge Balduzzi), inserendo nel contesto di riforma alcune rilevanti novità, quale ad esempio nel tentativo di depenalizzare la colpa lieve e quindi di circoscrivere la responsabilità penale del sanitario alle sole ipotesi di colpa grave, ha introdotto il concetto di linee guida, stabilendo che l'esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità non risponde penalmente per colpa lieve, ferma restando la responsabilità di tipo civile (cfr. art. 3, L.n. 189/2012); alert: le linee guida riguardano e contengono solo regole di perizia e non afferiscono ai profili di negligenza e di imprudenza del professionista sanitario. La successiva novella definitivamente approvata dal Parlamento nella seduta del 28 febbraio u.s. «Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie», si inserisce nel solco di questo rinnovato interesse legislativo per la materia, mirando a ridisegnare molte delle regole attualmente vigenti. Punti salienti della riforma sono la riduzione dell'area della sanzione penale, la qualificazione della responsabilità civile dell'esercente la professione sanitaria, quale dipendente, come extracontrattuale, la nuova disciplina dell'azione di rivalsa e degli obblighi assicurativi, la previsione della consulenza tecnica preventiva a fini di conciliazione della lite, come condizione di procedibilità della domanda risarcitoria in alternativa alla mediazione e l'introduzione di meccanismi che garantiscano la qualità delle consulenze tecniche nei processi. Nel corso della presentazione orale durante il dibattito in tavola rotonda verranno illustrati alcuni principi di corretta "profilassi medico-legale" ai fini di un eventuale addebito di responsabilità dell'esercente la professione sanitaria, quali gli scriventi ricavano dalla esperienza professionale maturata sia nelle aule giudiziarie e sia in un qualificato ambito ospedaliero.

FOCUS SU ATTEGGIAMENTO TERAPEUTICO NEL FINE VITA: L'ESPERIENZA DI UN COORDINATORE

C. Ricciardi

Ospedale IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, Unità Operativa Pediatria Oncoematologica, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

Ci sono voluti parecchi anni per capire che le Oncologie Pediatriche non sono soltanto una storia di successi, di spettacolari tecnologie, di Medicine Innovative ma, anche il posto in cui avviene la morte. E allora la domanda da porsi è: prestiamo abbastanza

attenzione al modo in cui i nostri pazienti stanno morendo, dopo che i nostri migliori trattamenti alla fine sono falliti? Ci prendiamo cura dei familiari, siamo capaci di aiutarli? Attualmente, nell'ottica di promuovere cure centrate sulla famiglia, sta crescendo il modello di operare *decisioni condivise*, equilibrando il diritto dei familiari a decidere e il loro bisogno di essere accuditi e confortati. Ma bisogna cercare di capire: è il malato che giudica la sua sofferenza insopportabile o sono coloro che lo assistono che vivono una sofferenza troppo lunga e pesante? La sofferenza di medici, infermieri o familiari, non riconosciuta dagli interessati, può sfuggire di mano ed essere "proiettata" nel malato stesso. È lui, alla fin fine, che soffre sempre troppo! La sofferenza del malato morente c'è - a vari livelli - e molto spesso è grande. Ma la sofferenza che con la morte del paziente si cerca di risolvere è anche la sofferenza di chi gli è accanto e, giorno dopo giorno, lo cura. La capacità di sintonizzarsi col malato e con la sua famiglia e decodificare i suoi messaggi, è possibile solo attuando sin dall'inizio del percorso assistenziale una "relazione di fiducia con il centro". Bisogna parlare con la famiglia e soprattutto saperla ascoltare. Sono necessarie, a questo scopo, adeguate conoscenze ed una formazione che aiuti ad intessere col malato che soffre e che muore un rapporto significativo attraverso un'adeguata "competenza relazionale". Il vero bisogno del morente è quello di avere una persona accanto, un compagno di strada cui rivolgere uno sguardo d'ansia alla ricerca di un sostegno o di un'indicazione per non smarrirsi nella quotidianità della propria sofferenza, una presenza fisica cui stringere la mano e ricevere un gesto di tenerezza, un complice nella speranza che il cammino non sia troppo irto di dolore e umiliazione, un interlocutore al quale non ci sia bisogno di spiegare e sul quale scaricare le proprie angosce e le proprie ire, sapendo di esserne comunque compresi. I bisogni e i desideri di un morente sono uguali a quelli di una persona viva, resi tuttavia più urgenti di fronte all'imminenza della morte. E' pertanto indispensabile che il Coordinatore, nel rapportarsi ad un morente in condizioni di solitudine o di carenza del care-giver (paziente straniero), si preoccupi non solo degli aspetti spirituali e relazionali, ma anche del soddisfacimento delle necessità pratiche, forse generatrici di minore soddisfazione per l'operatore, ma certamente altrettanto importanti per la persona nella sua quotidianità. Quale il compito del Coordinatore Infermieristico? Il Coordinatore è il ponte tra gli operatori sanitari/famiglia/paziente. Durante il fine vita continua ad assistere la famiglia dal punto di vista logistico e funge da cuscinetto tra le varie figure presenti nel centro e il territorio.

BIBLIOGRAFIA

- L.V. Thomas. Antropologia della morte. Garzanti, Milano, 1976.
- P. Ariès. L'uomo e la morte, dal Medioevo ad oggi. Mondadori, Milano, 1977.
- E. Adler Segre. Imparare a dirsi addio. Quando una vita volge al termine: guida per familiari, operatori sanitari, volontari. Proedi editore, Milano, 2005.
- E. De Martino. La fine del mondo. Einaudi, Torino, 1977.
- D. Trevisani. Negoziazione interculturale. Comunicare oltre le barriere culturali. Franco Angeli, Milano, 2005.

**INDICAZIONI D'USO E CARATTERISTICHE
TECNICHE DEL DEVICE**

V. Faraone

A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli, Italy

INTRODUZIONE: L'utilizzo dei CVC rappresenta nella gestione del paziente dispositivi fondamentali per ottimizzare l'infusione di terapie di supporto, antitumorali e N.P.T. L'utilizzo dei PICC rappresenta un ulteriore passo avanti nel processo di semplificazione del posizionamento di tali ausili terapeutici. Il PICC è un dispositivo adibito all'accesso intravascolare indispensabile per la somministrazione di farmaci con $\text{pH} < 5$ o > 9 , soluzioni ipertoniche e terapie di supporto come la nutrizione parenterale e farmaci antitumorali che, a causa delle loro proprietà chimiche e osmolari, provocano danni irreversibili a carico dell'endotelio che non possono quindi essere somministrati per via venosa periferica.

OBIETTIVI: Tutelare il patrimonio vascolare periferico, ottimizzando la somministrazione di terapie antitumorali e N.P.T. Tutelare la qualità di vita del paziente, sicurezza di somministrazione valutando l'incidenza di infezioni e trombosi catetere correlate.

MATERIALI E METODI: I PICC vengono posizionati da un infermiere addestrato, utilizzando la tecnica eco-guidata e l'E.C.G intracavitario. Patologie prevalen-

ti: carcinoma colo-rettale, e della mammella. L'utilizzo dei PICC è stato riservato principalmente per trattamenti adiuvanti o neoadiuvanti. Vene di scelta: basilica e brachiale. Venipuntura ecoguidata con tecnica Seldinger con microintroduttore e metodica ECG intracavitario. Impiantati PICC a punta chiusa e aperta. E' stato istituito un ambulatorio dedicato all'impiantistica ed alla gestione degli accessi venosi centrali con 8 sedute mensili.

RISULTATI: I PICC, rispetto ai CVC tradizionali, comportano una riduzione del rischio infettivo e trombotico, sono di semplice gestione infermieristica e consentono al paziente una buona qualità di vita anche domiciliare.

OBIETTIVI: Estendere la metodica ad altri dipartimenti, creare un team multidisciplinare, ottimizzare la scelta del device.

CONCLUSIONI: Metodica di facile esecuzione, eseguibile anche " *bed-side* ". L'utilizzo dei PICC, appare nella nostra analisi ben tollerato e non gravato da complicanze nella maggioranza dei pazienti oncologici trattati con chemioterapie infusive. Riteniamo che l'utilizzo dei PICC rappresenti, nella gestione terapeutica del paziente onco-ematologico e non solo, un valido, agevole e sicuro presidio, a totale gestione infermieristica. L'uso costante di tale presidio permette di raggiungere l'eccellenza in terapia endovenosa.

INDICE DEGLI AUTORI

A

Abate, M.E. 20
 Abbado, A. 80
 Accini, W. 75
 Accornero, E. 24, 61
 Acquafredda, G. 24, 51
 Adamo, L. 78
 Affinita, M.C. 8, 13, 54, 64
 Afrifa, F. 32
 Agostini, A. 15
 Alaggio, R. 12, 15
 Alasia, G. 92
 Alberti, E. 72, 74
 Aledda, O. 64
 Algeri, M. 7, 53
 Alladio, A. 98
 Amendola, G. 31, 36, 73, 77
 Amicucci, M. 94
 Amoroso, L. 8, 28, 64, 79
 Andreoletti, A. 69, 75
 Andriano, N. 8, 45
 Antonazzo, L. 53, 75
 Apicella, L. 27, 28
 Arcamone, G. 54, 71, 92, 99
 Arcangeli, S. 1
 Arcioni, F. 39, 74
 Arcuri, F. 76
 Arian, F. 24
 Aricò, M. 6, 52
 Arlotta, A. 35, 46, 71
 Arnone, C. 9
 Astarita, R. 58, 59
 Attinà, G. 21
 Atzeni, C. 24, 26, 52
 Avanzini, S. 61
 Avanzo, M. 28
 Avino, D. 73

B

Badino, C. 96, 100
 Badolato, R. 36
 Baffelli, R. 33, 62
 Bagolin, A. 67
 Baldascino, M. 34
 Baldelli, I. 61
 Balducci, M. 21
 Balduzzi, A. 46
 Balter, R. 21, 22
 Barabino, P. 79
 Barat, V. 79
 Barba, C. 32
 Barbagallo, A. 75
 Barbanera, Y. 74
 Barbara, A. 79
 Barberi, W. 60, 78
 Barbieri, M. 91
 Bardelli, D. 42
 Baresi, G. 32, 70, 75
 Barisone, E. 52

Barone, A. 2, 30, 35, 46, 65, 71
 Barresi, L. 28
 Barzanò, E. 8, 13
 Basso, E. 24
 Basso, G. 2, 7, 29, 37, 40, 44, 52, 54, 55, 60, 62, 98
 Basso, K. 2
 Basso, S. 48
 Battistin, A. 37
 Bazzano, D. 92
 Beghin, A. 33, 62
 Belardinilli, T. 9, 18
 Belcamino, L. 100
 Belliato, M. 10
 Bellini, G. 19, 34
 Bello, A. 77
 Belloni, M. 44
 Belotti, T. 21, 34
 Benedetti, M.C. 17, 18
 Benedetti, M.G. 91
 Beneforti, L. 44
 Bergamaschi, L. 8, 13
 Bergami, E. 10, 36, 48
 Berlardinilli, T. 19
 Bernardi, M. 98
 Bernasconi, S. 72, 88
 Bersi, S. 100
 Bertaina, A. 2, 7, 53
 Bertaina, V. 50, 53
 Bertolini, P. 24, 35, 36, 46, 71, 88
 Bertolino, R. 100
 Bertolotti, M. 66
 Bertoni, E. 10, 15, 32, 35, 69, 70, 75
 Bertorello, N. 8, 57
 Bettini, L. 83
 Bevilacqua, M. 61
 Biagi, E. 1, 48
 Bianchi, M. 88
 Bianchi, S. 96, 100
 Biddeci, G. 44
 Binatti, A. 29
 Biondi, A. 1, 7, 44, 46, 48, 52
 Biondo, L. 100
 Birri, S. 14, 88
 Bisogno, G. 12, 13, 15, 17, 20, 24, 54, 62, 64
 Blandino, L. 67
 Boccieri, E. 43, 47
 Boffa, I. 9, 18, 43
 Boghen, S. 24, 36, 48, 51
 Bolda, F. 33, 62
 Boldrini, R. 17
 Bonaccorso, P. 8, 45
 Bonanomi, S. 30
 Bonazza, C. 17
 Bonetti, E. 21, 22
 Bonetti, F. 24, 36
 Bongini, U. 23
 Bonichini, S. 60
 Bonvini, P. 2, 12, 15
 Bordignon, M. 75
 Bordin, G. 44
 Bordonaro, C. 100

Borra, M. 79
 Borrometi, F. 14, 57
 Bortoluzzi, S. 29, 40
 Boscarol, G. 2, 35
 Boschi, R. 20
 Botta, D. 98
 Breggiè, S. 92
 Brescia, L.P. 53
 Briganti, V. 21
 Bruni, F. 6, 11, 31
 Bruseghin, C. 92
 Buffardi, S. 40, 48, 55, 88
 Buldini, B. 7, 44, 53, 55, 75
 Burnelli, R. 40, 65, 88
 Bussolati, O. 42
 Buzzaccarini, M.S. 20

C

Cacchione, A. 9, 71
 Cagnazzo, C. 57
 Caironi, M. 24
 Caito, G. 99
 Calafiore, L. 79
 Caldora, M. 31
 Calore, E. 1, 40, 49
 Calvi, M. 6, 11, 31
 Calvillo, M. 5
 Calvo, V. 62
 Cama, A. 72
 Camera, C. 100
 Camera, F. 39, 58
 Cammara, G. 56
 Camoglio, F.S. 22
 Campello, A. 14
 Caniglia, M. 39, 74
 Canino, C. 58
 Cannata, E. 8, 45
 Cannavale, F. 100
 Canzian, M.C. 67
 Capaldo, A. 28
 Capasso, M. 29
 Capasso, R. 14, 39, 57, 58, 59
 Capeccchi, G. 24, 25
 Capolsini, I. 39
 Caposotto, V. 19
 Capozzolo, M. 91
 Cappellari, A. 96
 Cappelli, E. 5
 Cappuzzello, C. 1
 Cara, L. 26, 52
 Carai, A. 9, 18, 71
 Cardellicchio, S. 16, 22, 70
 Caristo, E. 79
 Caroleo, A. 65
 Carpino, L. 61
 Carra, F. 24, 25
 Carracchia, G. 10, 33, 69, 75
 Carraro, E. 2, 40, 53, 55, 81
 Carraro, F. 91
 Cartoni, C. 60, 78
 Caruana, I. 9, 18, 19, 43

Carubbi, C. 42
 Casale, F. 19, 43, 47, 52, 88
 Casanova, M. 8, 13, 85
 Casarino, L. 100
 Casazza, G. 7, 72, 74
 Caselli, D. 35
 Casero, N. 91
 Caserta, C. 100
 Casini, T. 42, 76, 88
 Castaldi, B. 44
 Castelletto, E. 98
 Castelli, I. 53, 83
 Cattelan, C. 40
 Catuogno, G. 14
 Cavalleri, L. 6, 11, 31
 Caviglia, I. 65
 Cazzaniga, G. 7, 44, 46, 48, 52
 Ceccherini, I. 5
 Cecchetto, G. 20, 24
 Cecchi, C. 16, 42, 70
 Cecere, L. 16
 Cecinati, V. 12
 Ceglie, G. 18
 Celentano, L. 14, 57
 Cellini, M. 49, 50, 65, 88
 Celon, N. 98
 Centanni, A. 77
 Ceresoli, R. 33
 Cerri, C. 39
 Cervo, M. 91
 Cesari, M. 20
 Cesaro, S. 2, 7, 21, 22, 27, 49, 65, 88, 90
 Chiaravalli, S. 8
 Chinello, M. 21, 22, 27
 Chiocca, E. 42
 Chiovati, P. 40
 Chiu, M. 42
 Ciabatti, G. 97
 Ciaralli, I. 94, 99
 Ciaramitaro, M. 56
 Ciarcià, M. 23
 Cicala, D. 38
 Cicilano, M.S. 103
 Ciliberti, A. 16, 33, 67, 74
 Ciliento, G. 99
 Ciprandi, G. 99
 Cirillo, V. 53
 Ciullini, P. 91
 Civino, A. 88
 Coassin, E. 14, 28, 40
 Cocciolo, A. 71
 Coccoli, L. 72
 Cocomazzi, R. 91
 Codazzi, A.C. 86
 Coghi, A. 21, 22
 Colavero, P. 79
 Coliva, T. 53
 Colletti, M. 17
 Collina, C. 98
 Colombatti, R. 2, 35, 37
 Colombini, A. 49, 83

- Colombo, A. 7
 Colonna, M. 38
 Comelli, A. 10, 63
 Comini, M. 10, 33, 62
 Comoli, P. 24, 36, 48
 Compagno, F. 24, 36, 48, 51
 Conforti, R. 61
 Coniglio, M.L. 6
 Consarino, C. 28, 46, 88
 Contarini, C. 100
 Conte, M. 23, 27, 28, 61, 64, 79, 96, 100
 Conter, V. 7, 52, 55
 Coppe, A. 29, 40
 Coppo, M. 92
 Coppola, M. 100
 Corazza, F. 37
 Corazzin, D. 75
 Coriolani, G. 24, 25
 Corongiu, F. 26, 52
 Corradi, D. 71
 Corrias, M.G. 64
 Corti, P. 2, 35
 Cortina, I. 35, 46, 71
 Corvino, F. 34
 Cosma, L. 98
 Cosmi, C. 88
 Costantini, S. 31
 Cox, M.C. 13
 Cozza, R. 82
 Cristantielli, R. 19
 Crocco, M. 72
 Crocetti, G. 76
 Crocoli, A. 17
 Crotti Partel, M. 95
 Crotti, A. 97
 Cuccurullo, R. 14
 Cuofano, M. 58, 59
 Curcio, C. 31
 Cusinato, M. 62
- D**
 d'Altília, M. 73
 D'Amato, S. 27, 28
 D'Amico, G. 42, 44
 D'Amico, R. 48
 D'Amico, S. 88
 D'Amore, E. 88
 D'Amore, E.S.G. 2, 40, 46
 D'Angelo, P. 28, 33, 41, 56
 D'Angelo, V. 43, 47
 D'Antiga, L. 6, 11, 31
 D'Arpa, S. 41
 D'Ippolito, C. 61, 69, 75
 Dallavilla, C. 75
 Dander, E. 42, 44
 Daniele, D. 99
 Daniele, R.M. 54, 92
 Danise, P. 73
 Dato, A. 61
 Davi, M.V. 22
 Davies, G. 10
 De Angelis, B. 9, 18, 19, 43
 De Bernardi, B. 27
 De Bortoli, M. 21, 22
 De Corti, F. 17
 De Fusco, C. 6
 De Gregori, S. 63
 De Leonardis, F. 49, 54, 71, 92, 99
 De Luna, E. 57
 De Majo, F. 24, 25
 De Marchi, B. 76
 De Marco, E. 72, 74
 De Meco, C. 67
 De Nicola, F. 50
 De Nigris, F. 16
 De Paola, M. 27, 28
 De Pasquale, M.D. 24
 De Rose, D. 69
 De Rose, D.U. 61
 De Salvo, G.L. 64
 De Santis, R. 16, 33, 40, 49, 65, 73, 74, 88
 De Simone, G. 1
 De Vito, R. 2, 18
 De Zen, L. 67
 Decembrino, N. 10, 49, 63
 deFilippi, C. 23, 32
 Deiana, M. 96, 100
 Del Bufalo, F. 7, 9, 18, 19, 43
 Del Vecchio, M. 54
 Dell'Acqua, F. 50, 83
 Devigli, G. 91
 Di Carlo, D. 27
 Di Carlo, P. 60, 78
 Di Cataldo, A. 8, 28, 45
 Di Concilio, R. 31, 73, 77
 Di Florio, N. 40
 Di Gennaro, D. 16, 27, 28
 Di Giannatale, A. 17, 83
 Di Giorgio, A. 6
 Di Giovine, V. 95
 Di Marco, F. 2, 30, 33
 Di Martino, D. 65, 66
 Di Martino, M. 19, 43
 Di Massa, L. 43
 Di Meglio, A. 29
 Di Natale, A. 14
 Di Palma, A. 73
 Di Paolo, V. 17
 Di Pasquale, M. 79
 Di Pinto, D. 19, 43
 Di Rocco, M. 37
 Di Stolfo, G. 76
 Dicosta, D. 92
 Dimarco, T. 56
 Diomedi Camassei, F. 9
 Disarò, S. 55
 Dotta, L. 36
 Drigo, A. 28
 DuBois, S.G. 13
 Duccia, M. 99
 Dufour, C. 5, 30, 79

E

Elia, C. 14, 40, 88
 Erminio, G. 27, 28
 Esposito, M. 91
 Esposito, M.R. 29

F

Facchini, E. 21, 34, 35, 88
 Fagioli, F. 7, 8, 24, 88, 91
 Faienza, M.F. 54
 Falcone, M.P. 41
 Fanciulli, M. 50
 Fanciullo, L. 35, 46, 50
 Faraci, M. 1, 59, 65, 66
 Faraone, V. 105
 Farruggia, P. 2, 30, 33, 40, 41, 88
 Fasoli, S. 35
 Fassan, M. 71
 Fausti, N. 100
 Favre, C. 6, 7, 8, 16, 22, 23, 32, 42, 70, 72, 76, 88
 Fazio, G. 7, 46, 48
 Felici, L. 88
 Ferrarese, M. 92
 Ferrari, A. 12, 13, 15, 24
 Ferrari, G.M. 53, 83
 Ferrari, S. 20
 Ferraro, F. 2
 Ferretti, E. 18, 74
 Ferruzzi, V. 74
 Filocamo, M. 37
 Filosa, A. 31
 Finelli, S. 16
 Finocchi, A. 30
 Fiore, B. 56
 Fioredda, F. 5, 30
 Fioretti, G. 31
 Fiorilli, M. 36
 Fison, S. 91
 Flego, L. 98
 Foà, R. 78
 Foglia, C. 6, 11, 31
 Folgiero, V. 50
 Folsi, V. 61, 75
 Folsi, V.M. 69
 Fondi, S. 99
 Fotzi, I. 6
 Francescato, S. 55
 Francesia Berta, M. 100
 Franchetti, E. 72
 Franchin, G. 14, 28, 40
 Frascaola, F. 73
 Frasin, L.A. 50
 Frasson, C. 29
 Fraternale Meloni, L. 76
 Frenos, S. 49
 Frulio, E. 98
 Furlan, F. 37
 Fusco, P. 29

G

Galardi, A. 17

Galaverna, F. 7, 53
 Galimberti, D. 25, 88
 Galleni, B. 27
 Galli, A. 51
 Galluzzi, P. 25
 Gambacorti Passerini, C. 46
 Garaventa, A. 8, 23, 27, 28, 59, 64, 79, 88
 Garrè, M.L. 28, 72
 Gasparini, R. 91
 Gazzola, L. 17
 Gelsomino, A. 39
 Genco, F. 63
 Genito, M. 91
 Geranio, G. 44
 Gerli, F. 58
 Gerra, G. 95
 Ghetti, M. 92
 Ghilardi, R. 30
 Ghimenton, C. 21
 Giagnuolo, G. 38, 48
 Giaimo, T. 5
 Giannone, V. 31
 Giardino, S. 59, 65, 66
 Gigante, M. 14
 Gigli, F. 60, 78
 Giglio, S. 16
 Gigliotti, A.R. 27
 Giona, F. 35, 78, 85
 Giorda, E. 9
 Giordano, A. 100
 Giordano, C. 92
 Giordano, F. 99
 Giordano, P. 54
 Giorgiani, G. 10, 36, 63
 Giraldi, E. 6, 11, 31
 Giugiario, E. 91
 Giuliani, N. 103
 Giuliano, M. 31, 66, 73
 Giulietti, G. 38
 Giurici, N. 45, 47, 49
 Goeman, F. 50
 Gomà, C. 28
 Gòmez Raccio, A.C. 36
 Gorello, P. 74
 Gorgoglione, S. 16, 33, 74
 Gorio, C. 15, 32, 61, 69, 70, 75
 Gotti, G. 51
 Grassi, M. 54, 71, 92, 99
 Grassino, E. 79
 Grattarola, C. 100
 Greco, D. 97
 Grieco, A. 58, 59
 Grigoli, A. 33
 Grimaldi, G. 16
 Grioni, A. 46
 Grossi, A. 5
 Grosso, M. 31, 73
 Grosso, S. 24, 25
 Grossule, M. 96
 Grotto, P. 2
 Guadagna, P. 56

Guardabasso, V. 35
 Guarina, A. 33
 Guarisco, S. 10, 33, 75
 Gueli, I. 59
 Guercio, M. 9, 18, 19
 Guerrini, R. 32
 Guglielmucci, D.F. 24, 25
 Guidali, A. 100
 Gulino, P. 22
 Gurdo, G. 39
 Gurrado, A. 48

H

Hadjistilianou, D. 82
 Hadjistilianou, T. 24, 25
 Haupt, R. 27
 Haustermans, K. 28
 Heemskerk, M.H.M. 18

I

Iachelli, V. 8, 45
 Iannotta, A. 43
 Iaria, G. 88
 Imperatore, V. 24
 Incerti, F. 42
 Indini, A. 13
 Indolfi, P. 24, 43, 88
 Insinga, V. 33
 Intraligi, V. 99
 Introzzi, F. 35, 46, 71
 Iori, A.P. 7, 60, 78
 Ippolito, N. 73, 77
 Iurilli, V. 79
 Izzo, P. 31

J

Jankovic, M. 66, 78

K

Kiren, V. 45, 47
 Koronica, R. 54
 Kumar, R. 36

L

La Rosa, M. 8, 45
 La Spina, M. 49, 65
 Ladogana, S. 16, 30, 33, 41, 56, 67, 73, 74, 76, 78
 Laetsch, T.W. 13
 Lalli, P. 79
 Lamberti, D. 16
 Lanciarotta, A. 45
 Lanfranchi, A. 10, 33, 62
 Lanino, E. 2, 7, 59, 65, 66
 Lanza, T. 5, 30
 Lasorsa, A. 29
 Lavarello, C. 9
 Lazzari, E. 40
 Leoni, L. 35, 46, 71
 Leoni, M. 59, 66
 Leszl, A. 29
 Leszl, A. 55
 Li Pira, G. 53

Lo Nigro, L. 2, 8, 45, 52
 Lo Re, V. 77
 Lo Valvo, L. 2, 30, 35
 Locaputo, R. 100
 Locatelli, F. 7, 9, 18, 19, 43, 50, 52, 53, 55, 88
 Loffredo, G. 48
 Longhi, A. 20
 Longo, L. 29, 92
 Lopci, E. 88
 Lorenzi, I. 79
 Lorenzi, M. 21
 Losito, L. 91
 Loss, G. 60
 Lougaris, V. 36, 62
 Lovisa, F. 2, 7, 40
 Lucchini, A. 67
 Lucchini, G. 41
 Luksch, R. 1
 Luti, L. 2, 72, 74
 Luvisotto, E. 96

M

Maccarone, P. 67
 Macchi, S. 93, 95
 Maddalena, Y. 71
 Maffei, A. 77
 Maffei, M. 33
 Maggio, A. 16, 33, 73, 74, 76
 Magliano, I. 16, 27
 Magnani, C.F. 1, 48
 Mainardi, C. 40
 Maiorano, D. 16
 Maisto, G. 38, 48
 Malcovati, L. 51
 Manca, E. 16, 33, 74
 Manca, R. 43
 Mancini, C. 46
 Manfredini, L. 96
 Mangione, F. 63
 Manicone, M. 15
 Mannarino, S. 86
 Mantovani, A. 32, 70, 75
 Manzitti, C. 8, 23, 28, 64, 79
 Manzo, I. 19, 47
 Marasini, M. 61
 Marchesi, E. 57
 Marconi, B. 77
 Margaritora, S. 21
 Marin, C. 37
 Marinoni, M. 35, 51, 53
 Marra, N. 30, 38
 Marseglia, A. 73
 Martina, E. 98
 Martire, B. 30, 54
 Maruzzi, M. 16, 33, 35, 67, 74
 Marzollo, A. 40
 Mascarini, M. 14, 28, 40, 88
 Mascolo, G. 58
 Masetti, R. 21
 Massa, V. 46
 Massano, D. 53, 64, 81

Mastrangelo, S. 21
 Mastrodicasa, E. 39
 Mastroianno, S. 76
 Mastronuzzi, A. 9, 18, 71
 Matarese, C. 31
 Matarese, R.S. 34
 Matarese, S.M.R. 2
 Mattiuzzo, E. 29
 Maurizi, P. 21, 50
 Mazzarotto, R. 21
 Mazzocco, K. 29
 Mecarelli, C. 60
 Mecucci, C. 74
 Melchionda, F. 21, 38, 65
 Mele, R.M. 75
 Menconi, M. 74
 Menconi, M.C. 1
 Meneghello, L. 17
 Menna, G. 38, 48
 Menzato, F. 37
 Merli, P. 53
 Merli, S. 35, 46, 71
 Meroni, V. 63
 Mesirca, P. 75
 Messina, C. 40
 Miano, M. 5
 Micalizzi, C. 5, 6, 50, 52, 55, 59
 Michetti, L. 31
 Michielotto, B. 55
 Miele, E. 18
 Miglionico, L. 16, 33, 67, 74
 Milanaccio, C. 28, 72
 Milano, G.M. 17, 53
 Mina, T. 24, 36, 48, 61
 Minetto, M. 67
 Mingotti, C. 32, 70, 75
 Minoia, F. 59
 Mirandola, P. 42
 Moleti, M.L. 55, 60, 88
 Molinaro, M.D. 63
 Monasta, L. 45
 Montagnini, L. 61
 Montanaro, M. 37, 62
 Montanelli, A. 62
 Montera, M. 65
 Montobbio, G. 61
 Morali, L. 6, 11, 31
 Morana, G. 23, 59, 72
 Moratto, D. 36
 Morello, W. 37
 Möricke, A. 52
 Morri, M. 91
 Mortilla, M. 32
 Mosa, C. 2, 30, 33, 41
 Moseley, A. 18
 Muggeo, P. 49, 54, 65, 71, 88, 92, 99
 Munaretto, E. 55
 Mura, R. 26, 49, 52, 65
 Mura, R.M. 6, 88
 Murani, I. 58
 Murru, C. 52

Mussolin, L. 2, 40, 53, 55

N

Nanni, L. 21
 Nantron, M. 28, 64, 79
 Nardi, M. 72, 74
 Naselli, F. 96
 Naselli, F.G. 64
 Natile, G. 99
 Naviglio, S. 45, 47
 Neri, M. 22
 Nicastro, E. 6
 Nicolini, N. 100
 Nobili, B. 34
 Nonnis, A. 26, 52
 Noris, P. 32
 Norlin, A.C. 36
 Norma, R. 61
 Notarangelo, L.D. 10, 15, 30, 32, 33, 36, 62, 69, 70, 75
 Novielli, C. 54, 71, 92, 99
 Nozza, P. 72
 Nucera, S. 46
 Nulchis, G. 96, 100

O

Odoni, R. 92
 Olianti, C. 23
 Oliveto, T. 77
 Olivieri, F. 27
 Olmino, N. 100
 Olzai, M. 10
 Ongaro, G. 10
 Onofrillo, D. 30, 49
 Opocher, E. 17, 53, 62
 Oprandi, D. 69
 Oreste, M. 47
 Orlando, D. 9, 17, 18, 43
 Orofino, M.G. 2
 Orsini, N. 91
 Oss, A. 92
 Ottaviano, G. 51
 Ottaviano, M.P. 31
 Ouederni, M. 36

P

Pacilio, A. 16, 33, 74
 Pagani, M. 10
 Pagliara, D. 9, 53
 Paioli, A. 20
 Pallocca, M. 50
 Palma, G.L. 79
 Palma, M. 38
 Palmentieri, B. 14, 39
 Palmerini, E. 20
 Palmi, C. 7, 44
 Palmisani, E. 5, 30, 50, 79
 Pancaldi, G. 34, 38
 Pancani, S. 42
 Pane, E.E. 20
 Panizzolo, I.S. 21
 Pantile, M. 29

Panzeri, D. 91
 Parasole, R. 38, 48, 52
 Paratella, A. 64
 Paris, S. 61, 69
 Parisatto, B. 29
 Paschetto, E. 60
 Pastore, M. 67
 Pau, R. 100
 Pegoraro, A. 21, 22
 Peinado, H. 17
 Pellegrino, M. 73
 Pelusi, A. 27, 28
 Peranzoni, M. 91
 Pericoli, R. 88
 Perillo, T. 54, 71
 Perotti, C. 7
 Perrone, A. 22, 23
 Perrotta, S. 3, 19, 43
 Perruccio, K. 12, 39, 49, 65, 88
 Persano, G. 42
 Persano, L. 29
 Pession, A. 21, 34, 37, 38, 52, 58, 76, 77, 80
 Petit, N. 92
 Petraccaro, A. 16, 33, 74
 Petretto, A. 9
 Petrini, S. 9
 Petris, M. 65
 Petrone, A. 17
 Petruzzello, F. 38, 48, 49
 Pettoello Mantovani, M. 16, 33, 74
 Pezzullo, M. 17, 18
 Piastra, M. 10
 Piazza, R. 46
 Pica, A. 43
 Picardi, M. 89
 Picca, I. 53
 Piccardo, A. 23
 Piccioni, F. 94
 Picone, F. 56
 Pierani, P. 6, 88
 Pierobon, M. 8, 13, 54, 64
 Pierri, F. 5, 50, 79
 Piga, A. 74
 Pigazzi, M. 53, 55
 Piglione, M. 55
 Pilati, G. 92
 Pillon, M. 2, 30, 40, 44, 54, 55, 60, 62, 81, 88
 Piludu, M.B. 26
 Pinto, A. 14, 39, 57, 58, 59
 Pinto, A.M. 24
 Pinzauti, E. 42
 Pioli, F. 21
 Piras, F. 37
 Pistot, P. 79
 Pizzato, C. 35
 Pizzorni, M. 100
 Plebani, A. 36, 62
 Po, A. 18
 Podestà, M. 65
 Polato, K. 55
 Polito, V.A. 9, 18, 19

Pomari, E. 2, 40
 Pomicino, L. 65
 Porreca, A. 40
 Porretti, L. 30
 Porta, F. 10, 15, 32, 33, 36, 40, 61, 62, 69, 70, 75, 88
 Portale, F. 44
 Pota, E. 19, 43, 47
 Potenza, D.R. 76
 Prete, A. 1, 7, 21, 34, 38
 Primerano, S. 2, 40
 Procino, E. 58
 Procopio, G. 87
 Provenzi, M. 6, 11, 31, 88
 Prunotto, G. 41
 Puccio, G. 2, 30, 33
 Puddu, S. 100
 Puglisi, F. 24
 Puglisi, I. 77
 Puma, N. 8
 Punzo, F. 47
 Putti, C. 52
 Putti, M.C. 3, 44, 54, 55
 Puzone, S. 31, 73

Q

Quarello, P. 89
 Quintarelli, C. 9, 18, 19, 43

R

Rabusin, M. 7, 45, 47
 Ragazzo, M. 51
 Ramaglia, M. 43
 Ramenghi, U. 2, 30, 35
 Rampazzo, E. 29
 Raspanti, C. 20
 Raucci, M. 100
 Ravà, L. 17
 Ravizzotti, M. 92
 Razza, R. 61
 Recchiuti, V. 92
 Recupero, S. 10, 63
 Redaelli, S. 46
 Renieri, A. 24
 Revel, A. 92
 Riccardi, R. 21, 92
 Ricci, F. 91
 Ricciardi, C. 56, 104
 Rigamonti, S. 7, 46
 Rinaudo, G. 41
 Rinieri, S. 88
 Ripaldi, M. 7, 48
 Risso, M. 65
 Rivalta, B. 21, 34
 Rizzari, C. 6, 42, 46, 50, 52, 53, 83
 Rizzato, L. 91
 Rizzi, D. 61
 Rizzi, S. 32
 Rizzoli, L. 17
 Robustelli, G. 53
 Roetto, A. 74
 Rolink, A. 48

Roma, I. 22
 Romagnoli, M. 100
 Romania, P. 50
 Romano, K. 32
 Rombolà, C. 100
 Rondelli, R. 21, 38, 88
 Ronga, T. 16
 Rosa, C. 16, 23, 70
 Rossi, E. 15
 Rossi, F. 19, 34, 47, 91
 Rossi, R. 92
 Rossi, S. 77
 Rossi, V. 48
 Rossin, S. 100
 Rota, R. 17
 Rotiroti, M.C. 1
 Rotulo, A. 5
 Rovelli, A. 7, 46
 Rubert, L. 3
 Ruffo, G.B. 3
 Ruggiero, A. 8, 21, 50
 Russo, A. 76
 Russo, D. 33, 41
 Russo, G. 3, 8, 30, 35, 37, 45, 88
 Russo, I. 17
 Russo, L. 67
 Rutigliano, C. 92, 99
 Rutigliano, I. 67, 73

S

Sabatini, F. 65
 Sabattini, E. 88
 Sacco, M. 67, 73
 Saggiomo, L. 14
 Saglio, F. 1, 7
 Sainati, L. 3, 37
 Saitta, C. 46
 Sala, A. 55, 83, 88
 Sala, F. 21
 Salvaggio, R. 41
 Samperi, P. 8, 35, 45
 Sana, L. 6, 11
 Santarone, S. 2
 Santoro, L. 12, 15, 17, 29
 Santoro, N. 49, 52, 54, 55, 71, 88, 92, 99
 Santoro, V. 20
 Sarappa, A. 31
 Sartor, G. 40
 Sarzana, M. 92
 Satta, A.P. 61
 Sau, A. 88
 Savina, F. 35, 46, 71
 Scagnellato, A. 12
 Scalini, P. 16, 23, 70
 Scarano, B. 28
 Scarparo, P. 55
 Scarpelli, M. 72
 Scarponi, D. 58, 76, 77, 80
 Scarsella, M. 9, 19
 Scarzello, G. 20
 Schiavone, M. 66

Schrappe, M. 52
 Schumacher, F.R. 69
 Schumacher, R.F. 61, 75
 Scimone, G. 16, 27, 28
 Scorza, A. 20
 Selicorni, A. 46
 Semeria Mantelli, S. 24, 36, 48
 Sensi, R. 92
 Serafinelli, J. 30
 Sergi, L. 13
 Serio, G. 56
 Serra, R.P. 35, 46
 Sessa, R. 31
 Sieni, E. 6, 32, 76
 Silvani, A. 72
 Silvestri, D. 52
 Simon, G. 67
 Simoncini, B. 92
 Sinatora, F. 40
 Sinibaldi, M. 9
 Siravegna, D. 91
 Smith, A. 40
 Smith, C.I. 36
 Soncini, E. 10, 33, 62, 75
 Songia, S. 7
 Soracco, E. 100
 Sorbara, S. 8
 Soresina, A. 36
 Sorino, C. 50
 Sorrentino, S. 23, 28
 Sperli, D. 88
 Spinelli, G. 76
 Spirito, A. 16, 33, 73, 74, 76
 Stabile, G. 27
 Stea, F. 14
 Stefanicchio, M. 100
 Stinco, M.A. 22
 Storino, M.R. 31, 73
 Strisciuglio, C. 34
 Strocchio, L. 50
 Stroppiano, M. 37

T

Tagarelli, A. 24
 Tamburini, A. 16, 22, 70
 Tanghetti, P. 10, 33, 75
 Taormina, R. 56
 Tartaglione, I. 2, 34
 Tasciotti, L. 23
 Taurino, G. 42
 Taverna, L. 60
 Terenziani, M. 87
 Terranova, P. 5, 65, 66
 Testi, A.M. 52, 60, 78
 Tettamanti, S. 1
 Thun, P. 78
 Timeus, F. 6
 Tintori, V. 1, 76
 Tirino, V. 43
 Todesco, A. 6, 44, 53, 88
 Tolleretti, G. 58, 59

Tolone, C. 34
Tolva, A. 24, 36, 48, 61, 88
Tombolan, L. 12, 15
Tondo, A. 22, 23, 42, 76
Tonini, G.P. 29
Tornesello, A. 66, 71, 79
Tortora, C. 19, 34, 47
Tortora, I. 77
Toti, P. 25
Tovaglieri, N. 37
Trambusti, I. 32
Traverso, A. 40
Treccani, C. 93
Tremolada, M. 40, 60
Trevisan, F. 23, 42, 76
Trevisan, N. 98
Trevisan, V. 1
Trevor-Briscoe, T. 80
Triarico 21
Tridello, G. 21
Trizzino, A. 2, 30, 33
Tropia, S. 3, 33, 41
Tucci, F. 30, 35
Tumino, M. 7, 40
Turazzi, N. 48

U

Ugo, S. 100
Urbano, A.M. 61

V

Vajna de Pava, M. 51
Valentini, L. 92
Valsecchi, D. 93, 95
Valsecchi, M.G. 52
Varasso, G. 88
Varone, A. 38
Varotto, E. 44
Vecchi, R. 80
Vedovetto, A. 98
Veltroni, M. 42, 76
Verardo, C. 96, 100
Vergori, A. 48
Verlato, G. 37

Verrina, E. 59
Verroca, M. 27
Verzegnassi, F. 30, 45, 47, 88
Veys, P. 41
Viali, I. 100
Vianello, O. 61, 64, 96
Vicari, L. 31
Vidotto, R. 15
Vignali, D. 35, 46, 71
Villa, M. 93, 95
Villanova, S. 33
Vinti, L. 2, 55, 88
Viola, G. 55
Viola, G.P. 29
Virga, F. 100
Viscardi, E. 28, 53, 62
Visciano, V. 16, 27
Vitagliano, P. 3
Vitale, G. 9
Vitale, V. 21, 22
Vitullo, A. 63
Volta, E. 58
Vomiero, R. 96

Z

Zaccaria, S. 37
Zaccaron, A. 21, 22
Zama, D. 21, 34
Zamarchi, R. 15
Zanaboni, C. 61
Zanato, S. 40
Zanazzo, G.A. 65
Zanchi, B. 80, 99
Zanella, A. 53
Zanella, G. 40
Zanetti, I. 24
Zanon, C. 29
Zecca, M. 2, 7, 10, 24, 36, 48, 51, 55, 61, 63, 88
Ziino, O. 33, 52
Zin, A. 12, 15, 29
Zucchetto, P. 54
Zucchi, M. 33, 62
Zunica, F. 10, 30, 33, 75